Ghidul ESC 2022 de cardio-oncologie elaborat în colaborare cu Societatea Europeană de Hematologie (EHA), Societatea Europeană de Radioterapie si Oncologie (ESTRO) și Societatea Internațională de Cardio-Oncologie (IC-OS)

Elaborat de Grupul de Lucru pentru cardio-oncologie al Societății Europene de Cardiologie (ESC)

Autori/Membri ai grupului de lucru: Alexander R. Lyon*† (Președinte) (Marea Britanie), Teresa López-Fernández*† (Președinte) (Spania), Liam S. Couch (Coordonator grup de lucru) (Marea Britanie), Riccardo Asteggiano (Italia), Marianne C. Aznar[1] (Marea Britanie), Jutta Bergler-Klein (Austria), Giuseppe Boriani (Italia), Daniela Cardinale (Italia), Raul Cordoba[2] (Spania), Bernard Cosyns (Belgia), David J. Cutter (Marea Britanie), Evandro de Azambuja (Belgia), Rudolf A. de Boer (Olanda), Susan F. Dent[3] (Statele Unite ale Americii), Dimitrios Farmakis (Cipru), Sofie A. Gevaert (Belgia), Diana A. Gorog (Marea Britanie), Joerg Herrmann[3] (Statele Unite ale Americii), Daniel Lenihan[3] (Statele Unite ale Americii), Javid Moslehi (Statele Unite ale Americii), Brenda Moura (Portugalia), Sonja S. Salinger (Serbia), Richard Stephens (Marea Britanie), Thomas M. Suter (Elveția), Sebastian Szmit (Polonia), Juan Tamargo (Spania), Paaladinesh Thavendiranathan (Canada), Carlo G. Tocchetti (Italia), Peter van der Meer (Olanda), Helena J.H. van der Pal (Olanda) și Grupul de documentare științifică ESC

*Autori corespondenți: Alexander R. Lyon, National Heart and Lung Institute, Imperial College London and Cardio-Oncology Service, Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom. Tel: +44 207 352 8121, E-mail: a.lyon@imperial.ac.uk.

Teresa López-Fernández, Cardiology Department, La Paz University Hospital, IdiPAZ Research Institute, Madrid, Spain. Tel: +34 619 227 076, E-mail: tlfernandez8@gmail.com.

† Cei doi președinți au contribuit în mod egal la elaborarea documentului și sunt autori corespondenți comuni..

Afilierile autorilor/membrilor grupului de lucru sunt enumerate la rubrica Informații despre autor.

[1] Reprezentând Societatea Europeană de Radiologie Terapeutică și Oncologie (ESTRO); [2]Reprezentând Asociația Europeană de Hematologie (EHA); [3]Reprezentând Societatea Internațională de Cardio-Oncologie (IC-OS).

Comitetul ESC pentru ghiduri de practică clinică (CPG): enumerate în anexă.

Comunitățile de subspecialitate ale ESC care au participat la elaborarea acestui document:
Asociații: Asociația pentru Îngrijiri Cardiovasculare Acute (ACVC), Asociația Europeană de Imagistică Cardiovasculară (EACVI), Asociația Europeană de Cardiologie Preventivă (EAPC), Asociația Europeană de Intervenții Cardiovasculare Percutanate (EAPCI), Asociația Europeană de Ritm Cardiac (EHRA), Asociația de Insuficiență Cardiacă (HFA).
Consilii: Consiliul de Cardio-Oncologie, Consiliul pentru Hipertensiune, Consiliul pentru Cardiopatii Valvulare.
Grupuri de lucru: Aorta și boli vasculare periferice, Farmacoterapie cardiovasculară, e-Cardiologie, Funcția miocardică, Circulația pulmonară și funcția ventriculară dreaptă, Tromboză.
Forumul pacienților

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

Revizorii documentului: Patrizio Lancellotti (CPG Coordonator Revizuire) (Belgia), Franck Thuny (CPG Coordonator Revizuire) (Franța), Magdy Abdelhamid (Egipt), Victor Aboyans (Franța), Berthe Aleman[1] (Olanda), Joachim Alexandre (Franța), Ana Barac[3] (Statele Unite ale Americii), Michael A. Borger (Germania), Ruben Casado-Arroyo (Belgia), Jennifer Cautela (Franța), Jolanta Čelutkienė (Lituania), Maja Cikes (Croația), Alain Cohen-Solal (Franța), Kreena Dhiman (Marea Britanie), Stéphane Ederhy (Franța), Thor Edvardsen (Norvegia), Laurent Fauchier (Franța), Michael Fradley[3] (Statele Unite ale Americii), Julia Grapsa (Marea Britanie), Sigrun Halvorsen (Norvegia), Michael Heuser[2] (Germania), Marc Humbert (Franța), Tiny Jaarsma (Suedia), Thomas Kahan (Suedia), Aleksandra Konradi (Federația Rusă), Konstantinos C. Koskinas (Elveția), Dipak Kotecha (Marea Britanie), Bonnie Ky[3] (Statele Unite ale Americii), Ulf Landmesser (Germania), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (Republica Cehia), Gregory Y.H. Lip (Marea Britanie), Maja-Lisa Løchen (Norvegia), Katarzyna Malaczynska-Rajpold (Marea Britanie), Marco Metra (Italia), Richard Mindham (Marea Britanie), Marie Moonen (Belgia), Tomas G. Neilan (Statele Unite ale Americii), Jens Cosedis Nielsen (Danemarca), Anna-Sonia Petronio (Italia), Eva Prescott (Danemarca), Amina Rakisheva (Kazakhstan), Joe-Elie Salem (Franța), Gianluigi Savarese (Suedia), Marta Sitges (Spania), Jurrien ten Berg (Olanda), Rhian M. Touyz (Canada/Marea Britanie), Agnieszka Tycinska (Polonia), Matthias Wilhelm (Elveția) și Jose Luis Zamorano (Spania).

Toți experții implicați în elaborarea acestor ghiduri au depus declarații de interese. Acestea au fost compilate într-un raport și publicate într-un document suplimentar simultan cu orientările. Raportul este, de asemenea, disponibil pe site-ul web al CES www.escardio.org/Guidelines.

Consultați European Heart Journal online pentru date suplimentare care includ informații generale și o expunerea detaliată a datelor care au stat la baza ghidurilor.

Traducere realizată sub coordonarea Grupului de lucru de Imagistică Cardiovasculară, Preşedinte Dr. Sorina Mihăilă Baldea

Cuvinte cheie Ghiduri - Terapia de deprivare de androgeni - Antracicline - fibrilație atrială - Aritmii - Biomarkeri - Cancer - Supraviețuitori de cancer - Sindromul carcinoid - Amiloidoză cardiacă cu lanț ușor amiloid - Rezonanță magnetică cardiacă - Tumoare cardiacă - Cardio-oncologie - Cardiotoxicitate - Boală coronariană - Chimioterapie - Ecocardiografie - Fluoropirimidină - Insuficiență cardiacă - Transplant de celule stem hematopoietice - Terapie hormonală - Hipertensiune arterială - Imunoterapie - Cardiopatie ischemică - Miocardita - Boală pericardică - Hipertensiune pulmonară - Tromboză - Stratificarea riscului - Trastuzumab - Cardiopatie valvulară - Inhibitori ai factorului de creștere endotelială vasculară (VEGFi) - Tromboembolism venos - Boală pericardică - Inhibitori ai proteazomului - Prelungirea QTc - Radioterapie - Tulburare

Conținutul acestui Ghid al Societății Europene de Cardiologie (ESC) a fost publicat numai pentru uz personal și educațional. Nu este autorizată nicio utilizare comercială. Nicio parte a Ghidului ESC nu poate fi tradusă sau reprodusă sub nicio formă fără permisiunea scrisă a ESC. Permisiunea poate fi obținută prin depunerea unei cereri scrise la Oxford University Press, editorul European Heart Journal și partea autorizată să se ocupe de astfel de permisiuni în numele ESC (journals.permissions@oup.com).
Disclaimer: Ghidurile ESC reprezintă punctul de vedere al ESC și au fost elaborate după o analiză atentă a cunoștințelor științifice și medicale și a dovezilor disponibile la momentul publicării lor. ESC nu este responsabilă în cazul în care există contradicții, discrepanțe și/sau ambiguități între Ghidurile ESC și orice alte recomandări sau orientări oficiale emise de autoritățile de sănătate publică relevante, în special în ceea ce privește buna utilizare a asistenței medicale sau a strategiilor terapeutice. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să țină seama pe deplin de Ghidurile ESC atunci când își exercită judecata clinică, precum și în determinarea și punerea în aplicare a strategiilor medicale preventive, diagnostice sau terapeutice; cu toate acestea, Ghidurile ESC nu anulează, în niciun fel, responsabilitatea individuală a profesioniștilor din domeniul sănătății de a lua decizii adecvate și precise, luând în considerare starea de sănătate a fiecărui pacient și consultându-se cu pacientul respectiv și, dacă este cazul și/sau necesar, cu îngrijitorul acestuia. Liniile directoare ale ESC nu îi exonerează nici pe profesioniștii din domeniul sănătății de a lua în considerare pe deplin și cu atenție recomandările sau orientările oficiale actualizate relevante emise de autoritățile de sănătate publică competente, pentru a gestiona cazul fiecărui pacient în lumina datelor acceptate din punct de vedere științific, în conformitate cu obligațiile lor etice și profesionale respective. De asemenea, este responsabilitatea profesioniștilor din domeniul sănătății să verifice normele și reglementările aplicabile referitoare la medicamente și dispozitive medicale în momentul prescrierii.
Acest articol a fost publicat în colaborare, cu permisiune, în European Heart Journal și în European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. © Societatea Europeană de Cardiologie 2022. Toate drepturile rezervate. Articolele sunt identice, cu excepția unor mici diferențe stilistice și ortografice, în conformitate cu stilul fiecărei reviste. Oricare dintre cele două citări poate fi utilizată atunci când se citează acest articol. Pentru permisiuni, vă rugăm să trimiteți un e-mail la: journals.permissions@oup.com.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

Cuprins

1. Preambul 4236
2. Introducere 4238
2.1. Cancerul și nevoile cardiovasculare ale pacienților cu cancer 4238
2.2. Rolul serviciilor de cardio-oncologie 4238
2.3. Principiile generale ale cardio- oncologiei 4239
3. Definiții ale toxicității cardiovasculare induse de terapia cancerului 4242
4. Stratificarea riscului de toxicitate cardiovasculară înainte de tratamentul împotriva cancerului 4244
4.1. Abordarea generala a riscului de toxicitate cardiovasculară la pacienții cu cancer 4244
4.2. Anamneză și examen clinic 4249
4.3. Electrocardiogramă 4249
4.4. Biomarkeri cardiaci serici 4251
4.5. Imagistică cardiovasculară 4252
4.6. Evaluarea condiției cardiopulmonare 4253
4.7. Evaluarea riscului cardiovascular înainte de chirurgia oncologică 4254
4.8. Testare genetică 4254
5. Prevenirea și monitorizarea complicațiilor cardiovasculare în timpul terapiei oncologice 4254
5.1. Principii generale 4254
5.2. Strategii de prevenție primară 4256
5.2.1. Prevenția primară a toxicității cardiovasculare legată de tratamentul cancerului în timpul chimioterapiei cu antracicline 4256
5.2.2. Prevenția primară a toxicității cardiovasculare indusă de radioterapie 4256
5.3. Strategii de prevenție secundară 4257
5.4. Supravegherea cardiovasculară în timpul tratamentului 4257
5.4.1. Biomarkeri serici cardiaci 4257
5.4.2. Imagistică cardiacă 4257
5.5. Protocoale de monitorizare a toxicității cardiovasculare induse de tratamentul cancerului 4259
5.5.1. Chimioterapia cu antracicline 4259
5.5.2. Terapii țintite-HER2 4259
5.5.3. Fluoropirimidine 4261
5.5.4. Inhibitori ai factorului de creștere endotelială 4261
5.5.5. Inhibitori de kinase cu țintire multiplă BCR-ABL 4264
5.5.6. Inhibitori ai tirozin-kinazei Bruton 4267
5.5.7. Terapiile mielomului multiplu 4268
5.5.8. Fibrosarcomul rapid accelerat și tratamentul cu inhibitor de kinază mitogen- activată și modulate de semnale extracelulare 4271
5.5.9. Inhibitori ai punctelor de control imunitar 4273
5.5.10. Terapiile de deprivare androgenică in cancerul de prostată 4274
5.5.11. Terapiile endocrine pentru cancerul de sân 4276
5.5.12. Inhibitorii 4/6 kinazei ciclin dependentă 4276
5.5.13. Inhibitorii limfom-kinazei limfatice anaplastice 4277
5.5.14. Inhibitori ai factorului de creștere epidermal 4277
5.5.15. Receptori de antigen chimeric de celule T și limfocite infiltrante tumorale 4278
5.5.16. Radioterapie 4279
5.5.17. Implantul de celule stem hematopoietice 4279
5.5.18. Alte terapii oncologice 4282
6. Diagnosticul și managementul toxicității cardiovasculare acută și subacută cardiovascular la pacienții cu oncoterapie 4282
6.1. Disfuncția cardiacă legată de tratamentul cancerului 4282
6.1.1. Disfuncția cardiacă indusă de tratamentul cu antracicline 4282
6.1.2. Disfuncția cardiacă indusă de terapia țintită receptorul 2 epidermal uman 4284
6.1.3. Miocardita și insuficiența cardiacă non-inflamatorie asociate inhibitorilor punctelor de control imunitar 4286
6.1.4. Terapii cu celule T cu receptori de antigen chimeric și cu limfocite infiltrante tumorale și disfuncția cardiacă 4290
6.1.5. Insuficiența cardiacă în timpul transplantului de celule stem hematopoietice 4291
6.1.6. Cancerul și sindromul Takotsubo 4291
6.2. Boala coronariană 4291
6.2.1. Sindroame coronariene acute 4291
6.2.2. Sindroamele coronariene cronice 4293
6.3. Valvulopatii 4293
6.4. Aritmii cardiace 4294
6.4.1. Fibrilația atrială 4294
6.4.2. Aritmiile ventriculare și intervalul QTcorectat lung 4298
6.4.3. Bradiaritmiile 4300
6.5. Hipertensiunea arterială 4300
6.6. Tromboza și evenimentele tromboembolice 4303
6.6.1. Tromboembolismul venos 4303
6.6.2. Tromboembolismul arterial 4304
6.6.3. Tromboza intracardiacă 4304
6.6.4. Tratamentul anticoagulant 4305
6.7. Complicații hemoragice 4306
6.7.1. Pacienții cu risc înalt 4306
6.7.2. Tratamentul antiagregant 4306
6.7.3. Managementul hemoragiei 4306
6.8. Boala arteriala periferică 4307
6.9. Hipertensiunea pulmonară 4307
6.10. Afecțiunile pericardului 4308
6.10.1. Pericardita 4308
6.10.2. Revărsatul pericardic 4308
7. Evaluarea riscului cardiovascular la finalizarea tratamentului oncologic 4309
7.1. Evaluarea cardiovasculară în timpul primului an după finalizarea tratamentului oncologic cardiotoxic 4309
7.2. Care supraviețuitori ai cancerului necesită urmărire cardiovasculară în primul an după tratamentul oncologic? ... 4309
7.3. Managementul disfuncției cardiace indusă de tratamentul oncologic la finalul tratamentului 4310
7.4. Testul de efort cardiopulmonar și exercițiul în timpul evaluării la finalul tratamentului 4310
7.5. Rolul recuperării cardiace 4310
8. Urmărirea pe termen lung și complicațiile cronice cardiovasculare la supraviețuitorii cancerului 4312
8.1. Supraviețuitorii cancerului 4312
8.1.1. Supraviețuitorii adulți ai cancerelor din copilărie și adolescență 4312
8.1.2. Supraviețuitorii cancerelor la vârstă adultă 4313
8.2. Disfuncția miocardică și insuficiența cardiacă 4315
8.3. Boala coronariană 4316
8.4. Valvulopatii 4317
8.5. Boala arterială periferică și accidentul vascular cerebral 4317
8.6. Complicații pericardice 4317
8.7. Aritmiile și afecțiunile autonome 4318

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

8.8. Sindromul metabolic, anomalii lipidice, diabet zaharat, și hipertensiunea arterială 4318
8.9. Sarcina la supraviețuitoarele cancerului 4318
8.10. Hipertensiunea pulmonară 4319
9. Populații speciale 4319
9.1. Tumori cardiace 4319
9.2. Paciente însărcinate cu cancer 4319
9.2.1. Insuficiența cardiacă și disfuncția ventriculară stângă 4320
9.2.2. Tromboembolismul venos și pulmonar 4320
9.3. Boala valvulară carcinoidă 4323
9.4. Amiloidoza cardiacă cu lanțuri ușoare de amiloid 4324
9.5. Dispozitive cardiace implantabile 4326
10. Informarea pacientului, comunicarea și auto-managementul... 4330
11. Rolul societăților științifice în promovarea și dezvoltarea cardio-oncologiei in medicina modernă 4331
12. Mesaje cheie 4331
13. Nevoi viitoare 4332
14. Lacune în ceea ce privește dovezile 4333
15. Mesajele ghidurilor: Ce să facem și Ce să nu facem 4333
16. Indicatori calitativi în cardio- oncologie 4342
17. Date suplimentare 4342
18. Declarație privind disponibilitatea datelor 4342
19. Informații despre autori 4342
20. Anexe 4342
21. Bibliografie 4343

Tabele de recomandări

Tabel de recomandări 1 — Recomandări pentru abordarea generală a categorizării riscului de toxicitate cardiovasculară 4249
Tabel de recomandări 2 — Recomandări pentru electrocardiograma la evaluarea baseline 4251
Tabel de recomandări 3 – Recomandări pentru evaluarea Biomarkerilor cardiaci înainte de tratamente cu potențial cardiotoxic 4252
Tabel de recomandări 4 — Recomandări pentru metode imagistice cardiace la pacienții cu cancer 4253
Tabel de recomandări 5 — Recomandări pentru prevenția primară a toxicității cardiovasculare indusă de terapia cancerului 4256
Tabel de recomandări 6 — Recomandări pentru prevenția secundară a toxicității cardiovasculare induse de oncoterapie 4257
Tabel de recomandări 7 — Recomandări pentru evaluarea inițială și monitorizarea în timpul chimioterapiei cu antraciclină și în primele 12 luni după chimioterapie 4259
Tabel de recomandări 8 — Recomandări pentru evaluarea riscului inițial și monitorizarea în timpul terapiilor țintite cu receptor 2 epidermal uman și la 12 luni post-terapie 4260
Tabel de recomandări 9 — Recomandări pentru evaluarea riscului inițial și monitorizarea în timpul tratamentului cu fluoropirimidină 4261
Tabel de recomandări 10 — Recomandări pentru evaluarea riscului inițial în timpul tratamentului cu inhibitori ai factorului de creștere endotelial vascular 4264
Tabel de recomandări 11 — Recomandări pentru evaluarea riscului inițial și monitorizarea inhibitorilor de generația a doua și a treia a tirozin kinazei Abelson 4267
Tabel de recomandări 12 — Recomandări pentru evaluarea riscului inițial și monitorizarea în timpul terapiei cu inhibitor al tirozin kinazei Burton 4267
Tabel de recomandări 13 — Recomandări pentru evaluarea riscului inițial și monitorizarea în timpul terapiilor pentru mielomul multiplu 4271
Tabel de recomandări 14 — Recomandări pentru evaluarea riscului inițial și monitorizarea în timpul terapiei fibrosarcomului mixt rapid accelerat și inhibitor de kinază mitogen-activată și modulată de semnale extracelulare. 4272
Tabel de recomandări 15 — Recomandări pentru evaluarea riscului inițial și monitorizarea în timpul imunoterapiei.. 4274
Tabel de recomandări 16 — Recomandări pentru evaluarea riscului inițial și monitorizarea în timpul terapiei de deprivare androgenică pentru cancerul de prostată 4276
Tabel de recomandări 17 — Recomandări pentru evaluarea riscului inițial și monitorizarea în timpul terapiei endocrinologice a cancerului de sân 4276
Tabel de recomandări 18 — Recomandări pentru evaluarea riscului inițial și monitorizarea în timpul terapiei cu inhibitor 4/6 kinaza ciclin dependentă 4277
Tabel de recomandări 19 — Recomandări pentru evaluarea riscului inițial și monitorizarea în timpul limfomului kinazei anaplastice și inhibitorilor de receptori ai factorului de creștere epidermal 4277
Tabel de recomandări 20 — Recomandări pentru evaluarea riscului inițial și monitorizarea pacienților care primesc antigen chimeric de celule T și limfocite infiltrante tumorale..... 4279
Tabel de recomandări 21 — Recomandări pentru evaluarea riscului inițial și monitorizarea pacienților înainte de radioterapie la un volum incluzând cordul 4279
Tabel de recomandări 22 — Recomandări pentru evaluarea riscului inițial la pacienții ce au primit transplant cu celule stem hematopoietice 4281
Tabel de recomandări 23 — Recomandări pentru managementul bolii cardiovasculare si toxicității cardiovasculare induse de terapie la pacienții cu tratament oncologic 4282
Tabel de recomandări 24 — Recomandări pentru managementul disfuncției cardiace cauzată de tratamentul oncologic în timpul chimioterapiei cu antracicline 4284
Tabel de recomandări 25 — Recomandări pentru managementul disfuncției cardiace cauzată de terapiile țintite receptor 2 epidermal uman 4286
Tabel de recomandări 26 — Recomandări pentru diagnosticul și managementul miocarditei asociate administrării de inhibitor al punctelor de control imune 4289
Tabel de recomandări 27 — Recomandări pentru diagnosticul și managementul sindromului Takotsubo la pacienții oncologici 4291
Tabel de recomandări 28 — Recomandări pentru managementul sindroamelor coronariene acute la pacienții care primesc tratament oncologic 4292
Tabel de recomandări 29 — Recomandări pentru managementul sindroamelor coronariene cronice la pacienții care primesc tratament oncologic 4293
Tabel de recomandări 30 — Recomandări pentru managementul valvulopatiilor la pacienții care primesc tratament oncologic 4293

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

Tabel de recomandări 31 — Recomandări pentru managementul fibrilației atriale la pacienții în tratament oncologic..... 4297
Tabel de recomandări 32 — Recomandări pentru managementul intervalului QT lung și al aritmiilor ventriculare la pacienții în tratament oncologic 4300
Tabel de recomandări 33 — Recomandări pentru managementul hipertensiunii arteriale la pacienții în tratament oncologic... 4302
Tabel de recomandări 34 — Recomandări pentru managementul trombembolismului venos la pacienții în tratament oncologic 4305
Tabel de recomandări 35 — Recomandări pentru profilaxia trombembolismului venos în timpul tratamentului oncologic 4306
Tabel de recomandări 36 — Recomandări pentru managementul bolii arteriale periferice în timpul tratamentului oncologic 4307
Tabel de recomandări 37 — Recomandări pentru managementul hipertensiunii pulmonare în timpul tratamentului oncologic. 4308
Tabel de recomandări 38 — Recomandări pentru managementul bolilor pericardice la pacienții în tratament oncologic 4309
Tabel de recomandări 39 — Recomandări pentru aprecierea riscului cardiovascular după finalizarea tratamentului oncologic..... 4312
Tabel de recomandări 40 — Recomandări pentru supravegherea cardiovasculară a adulților asimptomatici care sunt supraviețuitori ai cancerului din copilărie sau adolescență ... 4313
Tabel de recomandări 41 — Recomandări pentru urmărirea cardiovasculară a adulților asimptomatici supraviețuitori ai cancerului 4314
Tabel de recomandări 42 — Recomandări pentru supraviețuitorii cancerului care dezvoltă disfuncție cardiacă indusă de tratamentul oncologic la distanță de tratamentul cardiotoxic..... 4316
Tabel de recomandări 43 — Recomandări pentru adulții cu boală coronariană supraviețuitori ai cancerului 4316
Tabel de recomandări 44 — Recomandări pentru adulții cu boală valvulară supraviețuitori ai cancerului..... 4317
Tabel de recomandări 45 — Recomandări pentru adulții cu complicații pericardice supraviețuitori ai cancerului..... 4318
Tabel de recomandări 46 — Recomandări pentru monitorizarea cardiovasculară la pacientele supraviețuitoare ale cancerului în timpul sarcinii 4319
Tabel de recomandări 47 — Recomandări pentru evaluarea și monitorizarea cardiovasculară a pacientelor cu cancer însărcinate 4323
Tabel de recomandări 48 — Recomandări pentru bolile cardiace valvulare carcinoide 4323
Tabel de recomandări 49 — Recomandări pentru diagnosticul și monitorizarea amiloidozei cardiace cu lanțuri ușoare de amiloid 4326
Tabel de recomandări 50 — Recomandări pentru stratificarea riscului și monitorizarea pacienților cu dispozitive cardiace electronice implantabile în timpul radioterapiei..... 4330

Lista tabelelor

Tabelul 1 Clase de recomandare 4237
Tabelul 2 Nivele de evidență 4237
Tabelul 3 Definiții ale toxicității cardiovasculare a terapiei oncologice 4243
Tabelul 4 Stratificarea riscului de bază prin toxicitate cardiovasculară conform Asociației Insuficienței Cardiace - Societății Internaționale de Cardio-oncologie 4246
Tabelul 5 Doze echivalente de antracicline 4247
Tabelul 6 Factori care ar putea influența riscul perioperator în timpul chirurgiei oncologice și al strategiilor preventive 4254
Tabelul 7 Tratamente oncologice care predispun la sindroame coronariene acute 4291
Tabelul 8 Factori de risc pentru alungirea intervalului QT și pentru torsada de vârfuri induse de medicamente 4298
Tabelul 9 Clasificarea alungirii intervalului QT corectat indusă de tratamentul oncologic 4298
Tabelul 10 Factori de risc pentru apariția bolii cardiovasculare în evaluarea riscului cardiovascular după finalizarea tratamentului oncologic 4310
Tabelul 11 Categorii de risc pentru adulții asimptomatici care sunt supraviețuitori ai cancerului din copilărie sau adolescență 4313
Tabelul 12 Categorii de risc pentru adulții asimptomatici supraviețuitori ai cancerului 4314
Tabelul 13 Strategii de management și indicații chirurgicale pentru pacienții simptomatici și asimptomatici cu tumori cardiace benigne și maligne 4321

Lista figurilor

Figura 1 Video 1 Ilustrație centrală: Dinamica riscului de toxicitate cardiovasculară la pacienții cu cancer pe durata tratamentului oncologic..... 4239
Figura 2 Căi ale îngrijirii cardio-oncologice..... 4240
Figura 3 Lista de verificare pentru evaluarea riscului de bază al toxicității cardiovasculare..... 4241
Figura 4 Dimensiuni ale riscului toxicității cardiovasculare și severității bolii legate de tratamentul oncologic 4242
Figura 5 Evaluarea riscului de bază al toxicității cardiovasculare înainte de începerea tratamentului oncologic 4245
Figura 6 Abordarea generală cadio-oncologică conform evaluării riscului toxicității cardiovasculare a Asociației Insuficienței Cardiace - Societății Internaționale de Cardio-oncologie..... 4248
Figura 7 Recomandări pentru screening-ul de bază la pacienții tratați cu medicamente potențial cardiotoxice 4250
Figura 8 Parametri de ecocardiografie transtoracică și imagistică prin rezonanță magnetică în evaluarea pacienților oncologici 4252
Figura 9 Prevenția primară și secundară în toxicitatea cardiovasculară a tratamentului oncologic 4255
Figura 10 Monitorizarea toxicității cardiovasculare la pacienții care primesc chimioterapie cu antracicline4258
Figura 11 Monitorizarea toxicității cardiovasculare la pacienții care primesc terapii țintite cu receptor 2 epidermal uman 4260
Figura 12 Toxicitatea cardiovasculară indusă de inhibitorii factorului de creștere endotelial vascular. 4262
Figura 13 Monitorizarea toxicității cardiovasculare la pacienții care primesc inhibitori ai factorului de creștere endotelial vascular..... 4263
Figura 14 Cardiotoxicitatea indusă de inhibitorii tirozin-kinazei Abelson..... 4265
Figura 15 Protocolul de urmărire pentru inhibitorii de generația a doua și a treia ai tirozin-kinaziei Abelson 4266
Figura 16 Cardiotoxicitatea terapiilor utilizate în tratamentul mielomului multiplu..... 4268
Figura 17 Monitorizarea cardiovasculară la pacienții cu mielom multiplu care primesc inhibitori de proteazom..... 4269
Figura 18 Factori de risc pentru evenimentele trombembolice venoase la pacienții cu mielom multiplu..... 4270
Figura 19 Cardiotoxicitatea inhibitorilor fibrosarcomului rapid accelerat și inhibitorilor de kinază mitogen-activată și modulată de semnale tracelulare 4272

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

Figura 20 Urmărirea cardiovasculară la pacienții tratați cu inhibitori ai punctelor de control imunitar 4273
Figura 21 Toxicitatea cardiovasculară indusă de terapia de deprivare androgenică 4275
Figura 22 Toxicitatea cardiovasculară indusă de kinaza limfomului anaplastic și de inhibitorii receptorilor factorului de creștere epidermal 4278
Figura 23 Doza medie cardiacă de radioterapie și riscul cardiotoxic asociat 4280
Figura 24 Factori de risc și supravegherea cardiovasculară la pacienții cu indicație de transplant de celule stem hematopoietice ... 4281
Figura 25 Managementul disfuncției cardiace induse de chimioterapia cu antracicline 4283
Figura 26 Managementul disfuncției cardiace induse de terapia țintită cu receptor 2 epidermal uman 4285
Figura 27 Toxicitatea cardiovasculară directă și indirectă indusă de inhibitorii punctelor de control imunitar 4287
Figura 28 Diagnosticul și managementul miocarditei induse de inhibitorii punctelor de control imunitar 4288
Figura 29 Diagnosticul și managementul sindromului Takotsubo la pacienții oncologici 4290
Figura 30 Fiziopatologia fibrilației atriale asociate cancerului 4295
Figura 31 Abordarea structurată a terapiei anticoagulante la pacienții cu fibrilație atrială și cancer 4296
Figura 32 Monitorizarea intervalului QT corectat înaintea și în timpul tratamentului cu terapii oncologice care prelungesc intervalul QT corectat 4299
Figura 33 Ținta recomandată pentru tratamentul antihipertensiv la pacienții asimptomatici în diferite scenarii clinice 4301
Figura 34 Tratamentul antihipertensiv la pacienții oncologici 4302
Figura 35 Factori de risc pentru trombembolismul venos la pacienții oncologici 4303
Figura 36 Abordarea structurată a terapiei anticoagulante la pacienții cu trombembolism venos și cancer activ 4304
Figura 37 Managementul disfuncției cardiace asociate terapiei oncologice 4311
Figura 38 Supravegherea pe termen lung la supraviețuitorii cancerului 4315
Figura 39 Localizarea tumorilor cardiace primare și secundare 4320
Figura 40 Algoritmul de diagnostic pentru masele cardiace 4321
Figura 41 Protocolul de monitorizare cardiacă la femeile însărcinate care primesc chimioterapie bazată pe antracicline 4322
Figura 42 Boala cardiacă carcinoidă: caracteristici clinice și teste diagnostice 4324
Figura 43 Diagnosticul non-invaziv al amiloidozei cardiace cu lanțuri ușoare de amiloid 4325
Figura 44 Stratificarea riscului la pacienții cu dispozitive cardiace electronice implantabile radiotratați 4327
Figura 45 Managementul pacienților cu dispozitive cardiace electronice implantabile care sunt localizate pe traiectul razei de radioterapie 4328
Figura 46 Managementul pacienților cu dispozitive cardiace electronice implantabile localizate în afara volumului de radioterapie 4329
Figura 47 Informarea pacienților, comunicarea și auto-managementul 4330
Figura 48 Rolul societăților științifice în promovarea și dezvoltarea cardio-oncologiei 4331

Abrevieri și acronime

2D	Bi-dimensional
3D	Tri-dimensional
5-FU	5-fluorouracil
A5-HIA	Acid 5-hidroxi-indoleacetic
a′	Viteza diastolică tardivă a inelului mitral obținută prin imagistică Doppler tisular
ABC	Îngrijire mai bună în fibrilația atrială
IGB	Indice gleznă-braț
CA	Chimioterapie cu antracicline
IECA	Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei
SCA	Sindroame coronariene acute
TDA	Terapia de deprivare androgenică
ADVANCE	Acțiuni în Diabet și Boala Vasculară: Evaluarea controlată Preterax și Diamicron-MR
FiA	Fibrilație atrială
IA	Inhibitori de aromatază
AC-LU	Amiloidoza cardiacă cu lanțuri ușoare de amiloid
KLA	Kinaza limfomului anaplastic
SNA	Sistemul nervos autonom
BRA	Blocanții receptorului angiotensinei
ARISTOTLE	Apixaban pentru Reducerea Accidentului vascular cerebral și a altor evenimente Trombembolice în Fibrilația atrială
BCVAS	Boala cardiovasculară aterosclerotică
ASPIRE	Carfilzomib, Lenalidomid și Dexametazonă vs. Lenalidomid și Dexametazonă în tratamentul pacienților cu mielom multiplu recidivat
SATTC	Societatea Americană pentru Transplantul și Terapia Celulară
ATMC	'Arimidex' și Tamoxifen în Monoterapie sau în Combinație
TEA	Trombembolism arterial
AV	Atrioventricular
BB	Beta-blocante
CM	Cancer mamar
BCR-ABL	Breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus
GMI	Grupul Mamar Internațional
BLEED	Risc hemoragic crescut
IMC	Indice de masa corporală
BNP	Peptid natriuretic tip-B
TA	Tensiunea arterială
TKB	Tirozin kinaza Bruton
C	Ciclu chimioterapic
BAC	By-pass aorto-coronarian
BC	Boală coronariană
CARDIOTOX	TOXicitate CARDIOvasculară indusă de terapii oncologice
RAC-T	Receptorul antigenic chimeric al celulei-T
BCC	Blocante ale canalelor de calciu
SCC	Sindroame coronariene cronice
TCC	Tomografie computerizată coronariană

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

CCU	Secție de cardiologie intensivă
CDK	Kinază dependentă de ciclină
CHA_2DS_2-VASc	Insuficiență cardiacă congestivă, HP, ≥75 ani (2 puncte), Diabet zaharat, AVC (2 puncte)—Af. Vasc., 65–74 ani sex (feminin)
CIED	Insuficiență cardiacă congestivă, HP, Disp. Electronic implantabil cardiac
CML	Leucemie mieloidă cronică
CMR	Rezonanță magnetică cardiacă
COMPASS-CAT	Comparație prospectivă metode pt. Evaluare risc tromboembolic cu percepții clinice și conștientizare la pacienți reali—Tromboză asociată cancerului
CPET	Test efort cardio-pulmonar
CrCl	Clearance-ul creatininei
CRF	Fitness cardio-respirator
CRS	Sindromul eliberări de citokine
CS	Supraviețuitori ai cancerului
CT	Computer tomograf
CTLA-4	Antigen -4 Citotoxic asociat limfocitelor T
cTn	Troponină cardiacă
CTRCD	Disfuncție cardiacă asociată tratamentului oncologic
CTR-CVT	Toxicitate cardio-vasculară asociată tratamentului oncologic
CV	Cardiovascular
CVD	Afecțiune cardiovasculară
CVRF	Factori de risc cardiovascular
DAPT	Terapie antiplachetară dual
DASISION	Studiu DASatinib vs. Imatinib în tratarea-leucemiei mieloide cronice la pacienți naivi-primul tratament
DL	Dislipidemie
DM	Diabet zaharat
DNR	Fără resuscitare
DVT	Tromboză venoasă profundă
E	Aflux mitral viteza de umplere timpurie diastolică obținută prin undă pulsată
e′	viteza de umplere timpurie diastolică a valvolei mitrale - imagistică Doppler țesut
EACTS	Asociația Europeană a Chirurgilor de Chirurgie Cardio-Toracică
EBC	Cancer mamar precoce
ECG	Electrocardiogramă
Echo	Eco-cardiografie
ECV	Fracție volum extra-celular
eGFR	Rata estimată a filtrării glomerulare
EGFR	Receptor factor creștere epidermică
EMA	Agenția Europeană a Medicamentului
EMB	Biopsie de endo-miocard
ENGAGE AF-TIMI 48	Anticoagulare Efectivă cu Factor Xa Next Generation în Tromboliza cu Fibrilație Atrială în Infarctul Miocardic 48
ENOXACAN	Enoxaparină și cancer
EoL	Scoatere din uz
ERS	Societatea Respiratorie Europeană
ESC	Societatea Europeană de Cardiologie
ESC-CCO	Societatea Europeană de Cardiologie Consiliul de Cardio-Oncologie
ESH	Societatea Europeană de Hipertensiune
EuroSCORE	Sistemul European de Evaluare Operativă Risc Cardiac
FAC	Modificarea ariei fracționale
FDA	Administrația Medicamentului și alimentelor
FLT3	Tirozin-kinază 3 similară
FWLS	Deformare longitudinală a peretelui liber
GI	Gastrointestinal
GLS	Deformare longitudinală globală
GnRH	Hormon eliberator al gonadotropinelor
GU	Genito-urinar
GVHD	Rejecția grefei
Gy	Gri
HAS-BLED	Hipertensiune, Funcție renală și hepatică afectată, AVC, Indice normalizat internațional Bleeding Labile, Vârstnici Droguri sau alcool
HbA1c	hemoglobină glicozilată
HDU	Secție tratament și monitorizare intensivă
HER2	Receptor epidermă uman 2
HF	Insuficiență cardiacă
HFmrEF	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă ușor
HFpEF	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată
HFrEF	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă
HG	Hiperglicemie
HIIT	Antrenament de intensitate mare
HSCT	Transplant celule stem hematopoietice
hs-cTn	Troponină cardiacă cu senzitivitate crescută
HTN	Hipertensiune
ICD	Defibrilator cardiovertor implantabil
ICI	Inhibitori puncte de control imun
ICOS	Societatea internațională de cardio-oncologie
ICU	Terapie intensivă
IHD	Afecțiune cardiacă ischemică
IMiD	Medicamente imuno-modulatorii
i.v.	Intravenos
IVC	vena cava inferioară
IVS	Sept ventricular
LA	Atriul stâng
LAA	Apendice atrial stâng
LGE	Evidențiere târzie cu gadoliniu
LIMA	Artera mamară internă stângă
LMWH	Heparine cu masă moleculară mică
LQTS	Sindrom QT lung
LS	Deformare longitudinală
LV	Ventricular stâng
LVD	Disfuncție ventriculară stângă
LVEDD	Diametru diastolic ventricular stâng
LVEF	Fracție de ejecție ventriculară stânga
LVV	Volum ventricular stâng
M	Luni
MACE	Evenimente adverse cardiovasculare majore
MCS	Asistență mecanică a circulației
MDT	Echipă multi-disciplinară

MedDRA	Dicționar medical pentru activități de reglementare
MEK	Kinază extracelulară activată prin mitogen cu reglare a semnalului
MHD	Doză cardiacă medie
MI	Infarct miocardic
MM	Mielom multiplu
MUGA	Imagistică cardiacă nucleară
N	Nu
NOAC	anticoagulanți orali antagonici non-vitamina K
NP	Peptide natriuretice
NSTE-ACS	Sindrom coronarian acut cu elevare Non-segment ST
NT-proBNP	peptidă natriuretică N-terminal pro-tip B
PAD	Boala arterială periferică
PAH	Hipertensiune arterială pulmonară
PAP	Tensiune arterială pulmonară
PCI	Intervenție coronariană percutană
PD-1	Moarte celulară programată-1
PD-L1	Moarte celulară programată/ ligand 1
PE	Embolism pulmonar
Peric-E	Efuziune pericardică
PET	Tomografie cu emisie de pozitroni
PH	Hipertensiune pulmonară
PI	Inhibitori de protează
Pleu-E	Efuziune pleurală
PRECISE-DAPT	Previziune complicaților de sângerare la pacienții cu implantare de stent și ulterior cu terapie anti-plachetară dual
PRONOUNCE	Studiu comparativ al Siguranței cardio-vasculare
	A Degarelix comparativ cu Leuprolid la pacienții cu Cancer avansat de Prostată și boli cardiovasculare
PW	Perete posterior ventricular stâng
QI	Indicator de calitate
↑QTc	Prelungire interval QT corectat
QTc	Interval QT corectat
QTcF	Interval QT corectat cu corecția Fridericia
RA	Atrial drept
RAF	Fibrosarcom accelerat rapid
RCT	Studiu randomizat controlat
RIMA	Artera mamară internă dreaptă
ROCKET AF	Inhibarea Factorului Xa cu Rivaroxaban o dată zilnic oral direct versus antagonism cu vitamina K pentru prevenirea AVC și a embolismului - Studiu în Fibrilație Atrială
RT	Radioterapie
RV	Ventricular drept
RVEF	Fracție de ejecție a ventriculului drept
RVV	Volum ventricular drept
s′	viteza de umplere timpurie sistolică a valvulei tricuspide obținută prin imagistică doppler de țesut
SBr	Bradicardie sinusală
SCORE2	Estimare Risc sistematic Coronarian 2
SCORE2-OP	Estimare Risc sistematic Coronarian 2—Vârstnici
SEER	Supraveghere, Epidemiologie și Rezultate finale
SMART	Manifestări secundare ale boli arteriale
sPAP	Tensiune arterială sistolică pulmonară
SPEP	Electroforeză proteine serice
STEMI	Infarct miocardic cu elevare de segment ST
STIR	Supresia selectivă a grăsimii
STS	Societatea Chirurgilor de chirurgie Toracică -
PROM	Risc Previzionat de mortalitate
SVT	Tahicardie supra-ventriculară
SYNTAX	Sinergie între intervenția coronariană percutană cu TAXus și chirurgia cardiacă
TAPSE	Excursia sistolică a inelului tricuspidian
TAVI	Implantare trans-cateter a valvei aortice
TBIP	Risc de tromembolie, Risc de sângerare, interacțiuni medicament-medicament, Preferințe pacient
TdP	Torsade de pointes
TIL	Limfocite cu infiltrare tumorală
TKI	Inhibitori de tirosin-kinază
TRV	Viteză regurgitare valvă tricuspidă
TTE	Eco-cardiografie trans-toracică
TTS	Sindromul Takotsubo
tx	Tratament
ULN	Limita superioară a valorilor normale
UPEP	Electroforeză a proteinelor din urină
VA	Aritmii ventriculare
VascTox	Toxicitate vasculară
VEGF	Factor vascular endotelial de creștere
VEGFi	Inhibitori de factor endotelial de creștere
VH	Risc foarte înalt
VHD	Boală cardiacă valvulară
VKA	Antagoniști de vitamina K
VTE	Tromboembolism venos
Y	Da

1. Preambul

Ghidul rezumă și evaluează dovezile cu scopul de a asista profesioniștii în sănătate în a propune cele mai bune strategii de management pentru un anumit pacient cu o anumită afecțiune. Ghidurile și recomandările acestora ar trebui să faciliteze deciziile profesioniștilor în sănătate în practica zilnică. Totuși, ghidurile nu sunt un substitut pentru relația pacientului cu medicul său. Deciziile finale în ce privește un anumit pacient trebuie să fie luate de către personalul medical responsabil pe baza a ceea ce aceștia consideră a fi cel mai adecvat în contextul dat. Aceste decizii se iau după consultare cu pacientul și aparținătorii acestuia.

Ghidurile trebuie utilizate de către personalul medical. Pentru a ne asigura că toți utilizatorii au acces la cele mai recente recomandări, ESC oferă acces liber la aceste ghiduri. ESC avertizează cititorii asupra faptului că limbajul tehnic poate fi interpretat eronat și își declină responsabilitatea în această privință.

ESC a emis un număr mare de ghiduri în ultimii ani. Ca urmare a impactului acestora în practica clinică, s-au stabilit criterii de calitate pentru elaborarea ghidurilor pentru a exista transparența deciziilor față de utilizator. Recomandările cu privire la formularea și emiterea de ghiduri ESC pot fi regăsite pe site-ul web al ESC (https://www.escardio.org/Guidelines). Ghidurile ESC reprezintă poziția oficială a ESC pe un anumit subiect și sunt actualizate periodic.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

Tabel 1 Clase de recomandări

Clase de recomandări	Definiție	Formulare utilizată
Clasa I	Dovezi și/sau acord general că un tratament sau procedură administrată este benefică, utilă, eficace.	Se recomandă sau este indicat
Clasa II	Există dovezi contradictorii și/ sau divergențe de opinie despre utilitatea/ eficacitatea tratamentului sau procedurii administrate.	
Clasa IIa	Mare parte din dovezi/ opinii sunt în favoarea utilității/ eficacității	Trebuie luat în considerare
Clasa IIb	Utilitatea/ eficacitatea sunt mai puțin bine fundamentate prin dovezi/ opinii	Se poate lua în considerare
Clasa III	Dovezi sau acord general conform cărora tratamentul sau procedura administrată nu este utilă/ eficace, și înanumite cazuri poate fi dăunătoare.	Nu este recomandat

©ESC 2022

Tabel 2 Niveluri ale dovezilor

Nivel A dovezi	Date derivate din multiple studii clinice randomizate sau meta-analize.
Nivel B dovezi	Date derivate dintr-un singur studiu randomizat clinic sau din studii de dimensiuni mari non-randomizate.
Nivel C dovezi	Consens de opinii ale experților și/ sau studii mici, studii retrospective ale experților și/sau studii mici, registru.

©ESC 2022

În plus față de publicarea Ghidului de practică Clinică, ESC desfășoară Programul de Cercetare EURObservational al Registrelor Internaționale cu privire la bolile și intervențiile cardiovasculare, care sunt esențiale pentru a evalua procesele de diagnostic și terapeutice, utilizarea resurselor și respectarea liniilor directoare. Aceste registre au ca obiectiv furnizarea unei mai bune înțelegeri asupra practicii medicale în Europa și la nivel mondial, pe baza datelor de calitate înaltă colectate în timpul practicii clinice de rutină.

De asemenea, ESC elaborează seturi de indicatori de calitate (QI), care sunt instrumente pentru evaluarea nivelului de implementare a ghidurilor și pot fi utilizate de către ESC, spitale, furnizori de servicii medicale și profesioniști pentru măsurarea practicii clinice și în cadrul programelor educaționale alături de mesaje cheie din ghiduri pentru a îmbunătăți calitatea îngrijirilor și rezultatele clinice.

Membrii acestui Grup de Lucru au fost selectați de către ESC pentru a reprezenta profesioniștii implicați în îngrijirea pacienților cu această patologie. Procedura de selecție are ca scop să se asigure că există un mix reprezentativ de membri predominant de la nivelul întregii regiuni ESC dar și din comunitățile relevante de sub-specialități ESC. S-a acordat atenție diversității și incluziunii, mai ales în ceea ce privește sexul și țara de origine. S-a efectuat o evaluare critică a procedurilor de diagnosticare și a procedurilor terapeutice, inclusiv o evaluare a raportului riscuri-beneficii. Nivelul de dovezi și forța recomandării a anumitor opțiuni de management au fost ponderate și cuantificate conform unor scale predefinite, așa cum se detaliază mai jos. Grupul de Lucru a urmat procedurile de vot ESC. Toate recomandările supuse la vot au primit cel puțin 75% din voturile membrilor cu drept de vot.

Experții din panelurile de elaborare și analiză au completat formulare de declarații de interese cu privire la toate relațiile care pot fi percepute ca surse potențiale sau reale de conflict de interese. Declarațiile de interese au fost analizate conform regulilor ESC privind declarațiile de interese și se pot regăsi pe site-ul web al ESC (http://www.escardio.org/ Guidelines) au fost strânse într-un raport și publicate într-un document suplimentar și simultan cu ghidul.

Acest proces asigură transparență și previne potențialele erori în procesele de elaborare și analiză/ revizuire. Orice modificări la nivelul declarațiilor de interese care apar în timpul perioadei de elaborare

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

au fost înaintate către ESC și s-a efectuat actualizarea. Grupul de Lucru a fost susținut financiar în totalitate de către ESC fără implicarea din partea industriei sanitare. ESC CPG supraveghează și coordonează elaborarea de noi ghiduri. Comitetul este de asemenea responsabil pentru procesul de aprobare a acestor ghiduri. Ghidurile ESC sunt analizate și revizuite în detaliu de către CPG și de către experți externi, inclusiv de către un mic grup de membri din întreaga regiune ESC dar și de către Comunitățile de Sub-specialități ale ESC și Societățile Cardiace Naționale. După efectuarea reviziilor adecvate, ghidurile sunt semnate de către toți experții implicați în Grupul de Lucru. Documentul finalizat este semnat de către CPG pentru publicare în European Heart Journal. Ghidurile au fost elaborate după o analiză meticuloasă a cunoștințelor și dovezilor medicale disponibile la momentul redactării acestora. Sarcina elaborării Ghidurilor ESC include de asemenea crearea de instrumente educaționale și programe de implementare pentru recomandări, incluzând versiuni succinte de buzunar a ghidurilor, prezentări sintetice, carduri sintetice pentru ne-specialiști și o versiune electronică pentru aplicații digitale (telefoane inteligente, etc.). Aceste versiuni sunt prescurtate și astfel, pentru informații mai detaliate, utilizatorul trebuie să acceseze întotdeauna versiunea completă a textului ghidurilor, care este disponibilă pe site-ul web al ESC și al European Heart Journal. Societățile Naționale Cardiace ale ESC unt încurajate să susțină, adopte, traducă și implementeze toate Ghidurile ESC. Sunt necesare programe de implementare deoarece s-a dovedit că rezultatul afecțiunilor poate fi în mod favorabil influențat de aplicarea recomandărilor clinice. Profesioniștii din domeniul medical sunt încurajați să ia act în totalitate de ghidurile ESC atunci când își exercită judecata clinică, dar și în crearea și implementarea de strategii medicale preventive, de diagnostic sau terapeutice. Totuși, Ghidurile ESC nu prevalează în niciun fel asupra responsabilității individuale a profesioniștilor din domeniul medical de a lua decizii adecvate și exacte în ce privește starea de sănătate a pacientului, în consultare cu pacientul sau cu aparținătorii atunci când este necesar sau adecvat. Este de asemenea responsabilitatea personalului medical să verifice regulile și reglementările în vigoare în fiecare stat cu privire la medicamente și dispozitive la momentul prescrierii și cu privire la regulile de etică profesională.

Utilizarea medicamentelor în afara utilizării intenționate (off-label) poate fi prezentată în acest ghid dacă există suficiente dovezi care să arate că pot fi considerate adecvate din punct de vedere medical pentru o anumită afecțiune di dacă pacienții ar putea beneficia de terapia recomandată. Decizia finală cu privire la pacient trebuie luată de profesionistul responsabil având în vedere:

(1) Situația specifică a pacientului. În acest caz se specifică faptul că, dacă nu este altfel specificat de reglementările naționale, utilizarea off-label a medicamentelor trebuie limitată la situații în care acest fapt este în interesul pacientului, având în vedere calitatea, siguranța și eficacitatea și doar după ce pacientul a fost informat și și-a dat consimțământul;
(2) Reglementările sanitare naționale, indicațiile agențiilor guvernamentale de reglementare și regulile de etică profesională, unde este cazul.

2. Introducere

Acesta este primul ghid de cardio-oncologie ale Societății Europene de Cardiologie (ESC). Obiectivul prezentului ghid este de a ajuta profesioniștii din domeniul medical care tratează pacienți oncologici înainte, în timpul și după tratamentele contra cancerului în privința sănătății sistemului lor cardiovascular și stării lor de bine. Acest ghid oferă orientare asupra definițiilor, diagnosticării, tratamentului și prevenirii toxicității CV ca urmare a tratamentului împotriva cancerului (CTR-CVT) și cu privire la administrarea bolii CV (CVD) cauzată în mod direct sau indirect de cancer. Acest sub-domeniu al medicinei beneficiază de un număr limitat de studii pe care să se bazeze deciziile medicale, dovezile fiind limitate, iar acest ghid oferă opinii consensuale ale experților pentru ghidarea profesioniștilor în domeniul medical.

Acest ghid include finițiile CTR-CVT (Secțiunea 3),1 și oferă o abordare personalizată a îngrijirilor pe baza evaluării riscului de toxicitate CV de referință (Secțiunea 4) precum și noi protocoale pentru supravegherea CV pe durata tratamentului oncologic (Secțiunea 5). Administrarea CTR-CVT acut este tratată în Secțiunea 6, unde pacienții cu cancer activ sunt cei care primesc tratament oncologic. Pe parcursul acestor secțiuni, decizia depinde de raportul riscuri/ beneficii al eficacității tratamentului oncologic precum și de severitatea și impactul CTR-CVT. Se oferă ghidare pentru primele 12 luni după finalizarea tratamentelor cardio-toxice (Secțiunea 7), când CVD sub acută poate apărea și când pacienții care au dezvoltat CTR-CVT pe durata tratamentului oncologic sunt re-examinați. Diagnosticarea și administrarea complicațiilor CV pe termen lung a tratamentelor oncologice anterioare, după perioada de 12 luni de la finalizarea tratamentului cardio-toxic și integrarea în strategia generală de supraviețuire pentru supraviețuitorii de cancer (CS) este prezentată în Secțiunea 8 cu noi recomandări de supraveghere pe termen lung pentru pacienții cu risc ridicat.

În Secțiunea 9 discutăm despre populațiile speciale în cazul cărora CVD sunt cauzate în mod direct de cancer, sau unde sunt necesare precauții speciale. Secțiunea 10 oferă informații cu privire la implicarea pacienților în propria îngrijire. Secțiunea finală subliniază rolul ESC ȘI al Consiliului ESC de Cardio-Oncologie (ESC-CCO).

Riscul CTR-CVT este o variabilă dinamică, iar riscul se modifică pe tot parcursul îngrijirii (Figura 1, Video 1). Riscul absolut de CTR-CVT este important pentru a înțelege și pune în balanță beneficiul absolut al tratamentului oncologic , înainte și în timpul tratamentului. Totuși, riscul CTR-CVT poate fi influențat de diverse variabile inclusiv implementarea tratamentelor primare de prevenție, optimizarea CVD existente, dozare, frecvența și durata tratamentului oncologic, apariția complicațiilor CV pe durata tratamentului și gravitatea lor, iar în CS, tratamentul cumulativ general primit, timpul care a trecut de la administrare și interacțiunea cu alte CVD-uri.

2.1. Cancerul și nevoile cardiovasculare ale pacientului oncologic

Începând cu anii 90, s-a înregistrat o scădere constată a mortalității datorate cancerului, și în același timp o creștere constantă a CS[2,3]. În acest context, efectele secundare ale tratamentului au căpătat mai multă importanță. Administrarea CTR-CVT are un impact major asupra tipului de terapii anti-cancer pe care pacienții le pot primi, dar și asupra rezultatelor pe termen lung legate de morbiditate și mortalitate la pacienții cu cancer. Administrarea eficace a pacienților care suferă atât de cancer, cât și de CVD necesită expertiză și interes unice din partea furnizorilor de servicii medicale, ceea ce a dus la formarea unei noi discipline: cardio-oncologia.[4,5] Un document recent publicat al ESC-CCO descrie criterii adecvate pentru organizarea și implementarea serviciilor de cardio-oncologie.[5]

2.2. Rolul serviciilor de cardio-oncologie

Obiectivul principal al disciplinei cardio-oncologiei este de a permite pacienților oncologici să beneficieze de cele mai bune tratamente oncologice în siguranță,

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

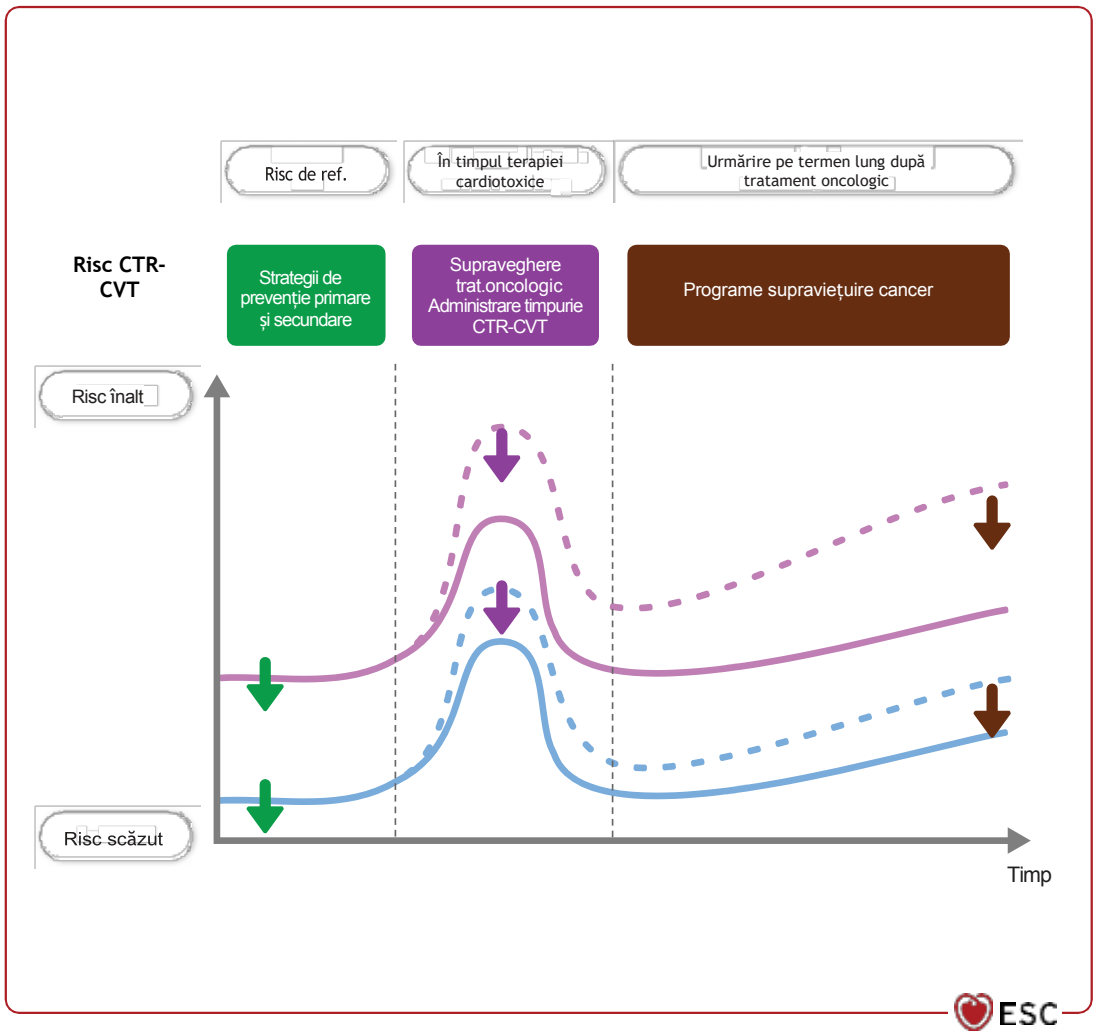

FigurA 1 Video 1 Ilustrare centrală: Dinamica riscului de toxicitate cardio-vasculară la pacienții oncologici pe durata tratamentului continuu. CS, supraviețuitori ai cancerului ; CTR-CVT, toxicitate cardio-vasculară în urma tratamentului oncologic; CV, cardiovascular; CVD, boală cardiovasculară; CVRF, factori de risc cardio-vascular; Riscul CTR-CVT este o variabilă dinamică, care se modifică pe parcursul îngrijirii și este influențată de diverse condiții cum ar fi vârsta, istoricul oncologic, CVRF sau CVD preexistente și terapie oncologică cardiotoxică anterioară. Riscul CTR-CVT se modifică în timpul și după tratament în funcție de tip, doză, frecvență și durata tratamentului oncologic (linia albastră continuă). CVRF, CVD anterioare sau tratamentele oncologice anterioare pot crește magnitudinea riscului de toxicitate CV acut (linia mov continuă). Riscul CTR-CVT rămâne variabil ca magnitudine în timpul tratamentului oncologic și poate crește sau nu în timp (liniile punctate). Strategia de cardio-oncologie poate reduce magnitudinea CTR-CVT prin: (1) optimizarea administrării CVD și CVRF (săgețile verzi); (2) luarea în considerare a strategiilor cardio-protectoare la pacienții cu risc înalt (săgețile verzi); (3) organizarea supravegherii tratamentului oncologic; și (4) introducerea cardio-protecției de timpurii după detectarea CTR-CVT sub-clinice (săgeți mov). Evaluarea riscului CV în primul an după finalizarea tratamentului oncologic cardiotoxic identificând CS care necesită urmărire pe termen lung. Se recomandă programele de supraviețuire a cancerului care includ evaluarea de risc CV și administrarea CVRF/CVD management pentru a diminua evenimentele adverse CV (săgeți maro).

diminuând CTR-CVT la nivelul întregii arii de îngrijiri oncologice.[5] Înainte de inițierea tratamentului oncologic despre care se cunoaște că prezintă profil de toxicitate CV echipa de cardio-oncologie trebuie să identifice și să trateze factorii de risc CV (CVRF) și CVD-urile pre-existente și să definească un plan de prevenție și supraveghere pentru identificarea timpurie și administrarea eficace a potențialelor complicații CV (Figura 2). Un alt aspect important este participarea la discuții inter-disciplinare cu privire la beneficiile și riscurile anumitor tratamente oncologice precum și continuarea sau întreruperea acestora dacă apar efectele secundare. După finalizarea tratamentului oncologic trebuie să se schimbe focalizarea pe coordonarea urmăririi pe termen lung a tratamentului. Pentru pacienții cu terapii oncologice de durată cu risc de toxicitate CV, supravegherea trebuie să continue până la finalizarea tratamentului.[6-8] Există de asemenea nevoia de re-evaluare a riscurilor CV la pacienții care necesită tratament pentru tumori secundare.

2.3. Principiile generale ale cardio-oncologiei

Un principiu major al cardio-oncologiei este integrarea disciplinelor clinice. Furnizorii de cardio-oncologie trebuie să aibă cunoștințe din aria largă a managementului cardiologiei, oncologiei, și hematologiei.[5] Recomandările sunt formate cu privire la cele mai permisibile (din

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

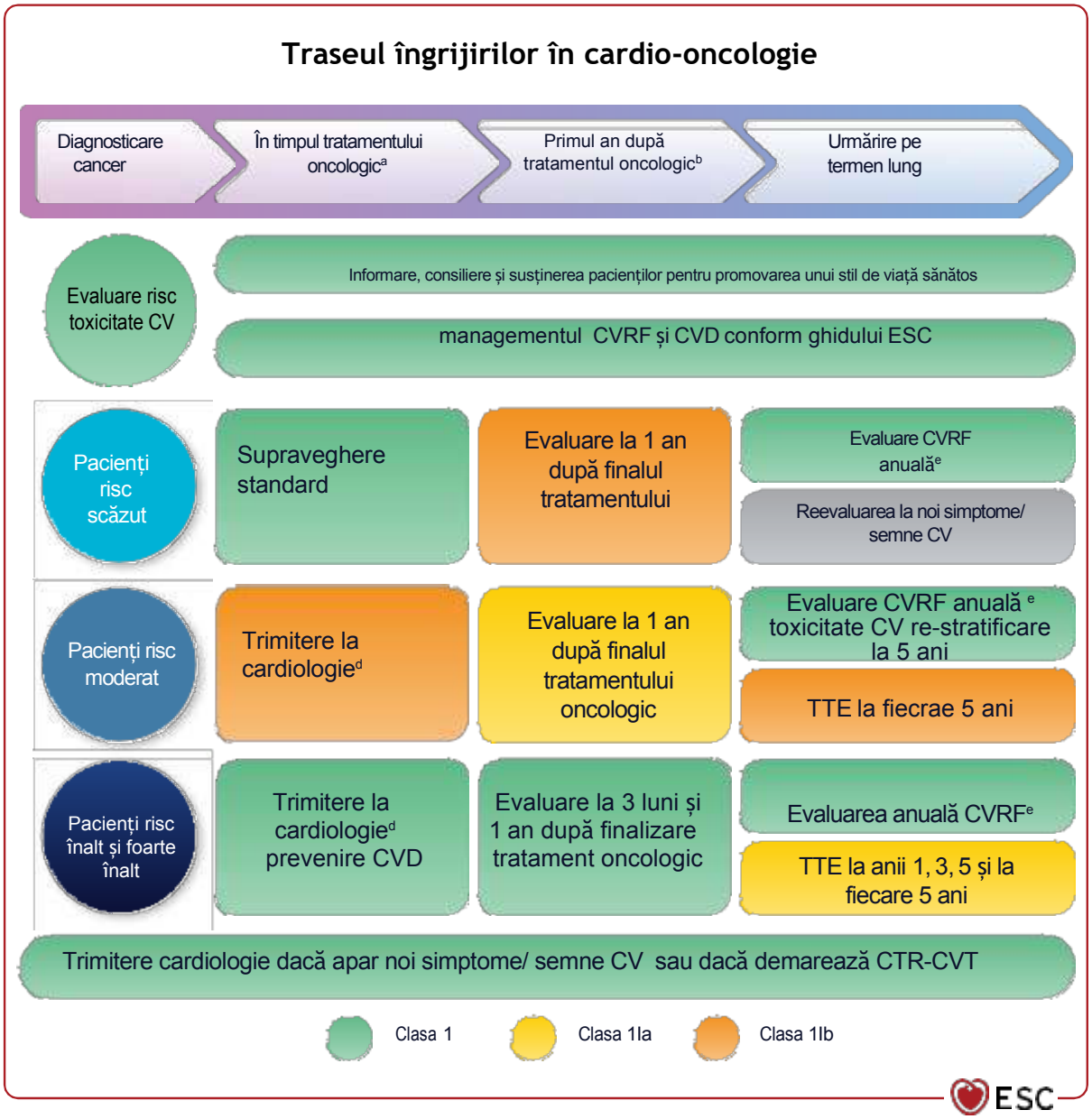

Figura 2 Traseul îngrijirilor cardio-oncologice. BP, Tensiune arterială; CS, supraviețuitori cancer; CTR-CVT, toxicitate cardio-vasculară în urma tratamentului oncologic; CV, cardiovascular; CVD, boală cardiovasculară; CVRF, factor de risc cardiovascular; ECG, electrocardiogramă; ESC, Societatea Europeană de Cardiologie; HbA1c, hemoglobină glicozilată; HFA, Asociația Insuficienței Cardiace; ICOS, Societatea Internațională de Cardio-Oncologie; NP, peptide natriuretice; RT, radioterapie; TTE, eco-cardiografie trans-toracică. Supraveghere [a]CV conform risc de toxicitate CV, tip de cancer, stadiul cancerului și tratamentul oncologic. Se recomandă evaluarea riscului [b]CTR-CVT în primul an după tratamentul cardiotoxic pentru a stabili un plan de urmărire pe termen lung. [c]Utilizarea instrumentelor HFA-ICOS de evaluarea a riscului trebuie luată în considerare pentru a evalua riscul CTR-CVT la pacienții oncologici care sunt programați să beneficieze de terapie oncologică cu cardio-toxicitate. Se recomandă evaluarea clinică și ECG ca referință în cazul tuturor pacienților oncologici dar și eco-cardografie, bio-markeri cardiaci sau alte teste de imagistică cardiacă pentru pacienții selectați , conform riscului de toxicitate CV de referință și în funcție de tipul de tratament oncologic (vezi Figura 7). [d]Se recomandă trimiterea către cardio-oncologie atunci când este disponibilă, în caz contrar, pacienții ar trebui trimiși către un cardiolog cu experiență în administrarea CVD la pacienții oncologici. Se recomandă eevaluarea anuală a riscului CV (inclusiv analiză clinică, BP, profil lipidic, HbA1c, ECG, și NP) și management CVRF management în cazul CS tratate cu un medicament cu potențial cardio-toxic sau RT într-un volum care expune inima.

perspectivă CVD) și cele mai eficace (din perspectivă oncologică) tratamente oncologice. Adjudecarea evenimentelor CV care apar la pacienții care sunt sub terapie activă este un alt aspect important al practicii cardio-oncologice.1,3 Acest aspect este adițional față de recomandările cu privire la cea mai bună arie de cuprindere a tratamentelor CV inclusiv promovarea unui stil de viață sănătos și tratamente farmacologice, dispozitive și tratamente chirurgicale.[4,9,10]

Principiul care stă la baza cursului dinamic al dezvoltării of CTR-CVT la pacienții oncologici este faptul că riscul absolut depinde de riscul de referință și de modificările de expunere la tratamente cardiotoxice timp (*Figura 3*).[11]

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

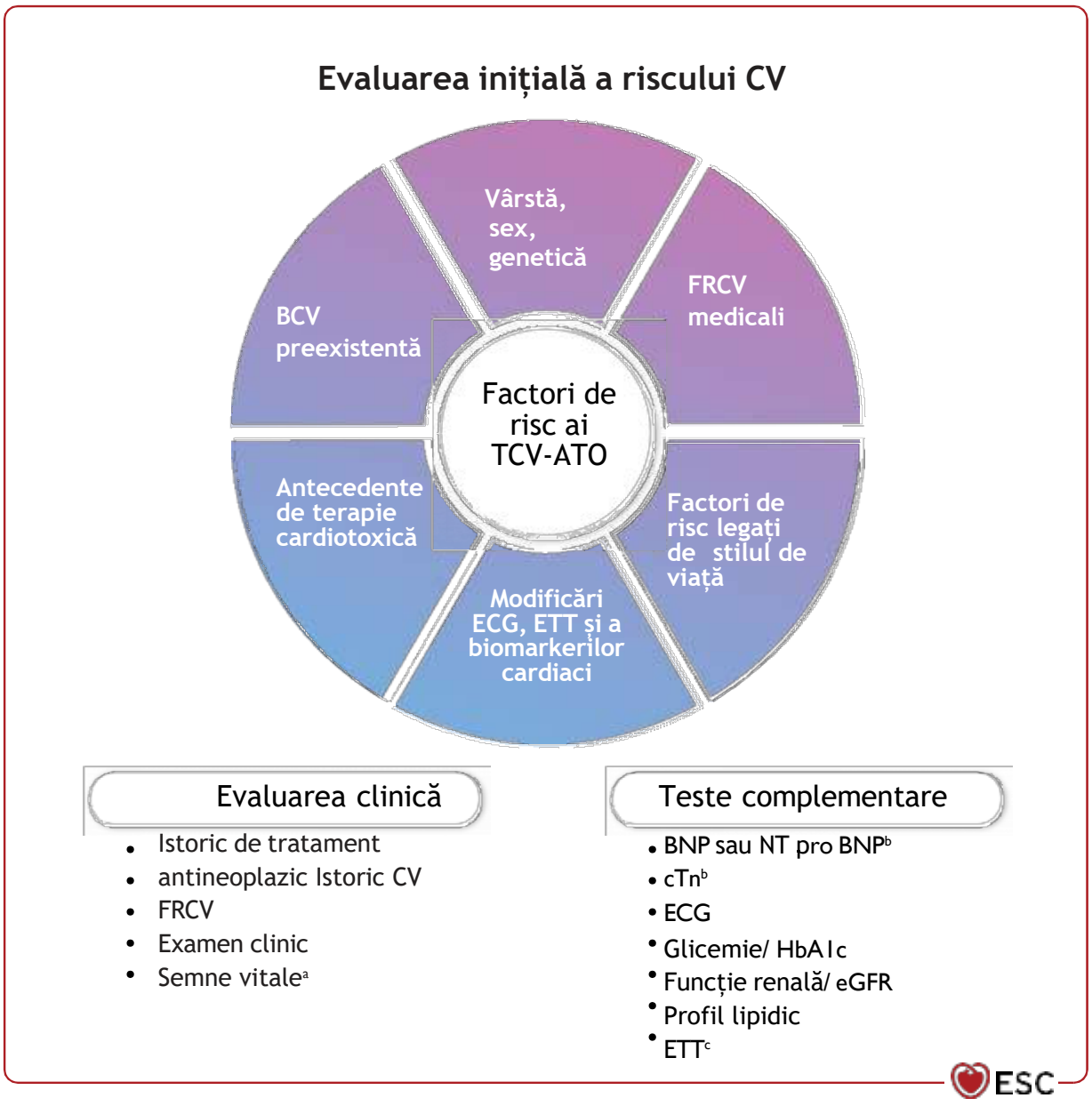

Figura 3. Evaluarea inițială a riscului CV. BNP, peptide natriuretice atriale de tip B; cTn, troponină cardiacă; TCV-ATO, toxicitate cardiovasculară asociată terapiilor oncologice; CV, cardiovascular; BCV, boală CV; FRCV, factori de risc cardiovasculari; ECG, electrocardiogramă; eGFR, rata de filtrare glomerulară estimată; HbA1c, hemoglobină glicozilată; NT-proBNP, pro-BNP N-terminal; ETT, ecocardiografie transtoracică [a]Incluzând tensiunea arterială, frecvența cardiacă, înălțimea, greutatea și indicele de masă corporală. [b]Biomarkerii cardiaci (troponina și NP) trebuie măsurați la pacienții cu risc de CTRCD, atunci când sunt disponibili, iar rezultatele trebuie interpretate în funcție de starea clinică a pacientului, de tipul de tratament al cancerului și de funcția renală. [c]Considerați alte teste CV complementare la pacienții selectați: rezonanță magnetică cardiacă, angiografie coronariană prin tomografie computerizată, CPET (la pacienții selectați pentru stratificarea riscului preoperator [cancer pulmonar, de colon și rectal]). A se vedea secțiunea 4.6.

Acest lucru a fost recunoscut în modelele conceptuale, cu instrumente de stratificare a riscului concepute pentru a clasifica pacienții cu cancer în funcție de riscul scăzut, moderat, ridicat și foarte ridicat de complicații CV înainte de începerea tratamentului. Acestea au fost publicate de către Asociația pentru Insuficiență Cardiacă (HFA) a ESC în colaborare cu Societatea Internațională de Cardio-Oncologie (ICOS) (a se vedea Secțiunea 4).[12,13] Severitatea, durata și tipul de manifestare a TCV-ATO variază în funcție de tipul de cancer și de tratamentul administrat. Riscul în sine poate fi înțeles în două moduri: (1) probabilitatea apariției sale și (2) gravitatea complicației asociate (Figura 4). De exemplu, un pacient ar putea avea o probabilitate foarte mare de a dezvolta CTR-CVT, dar dacă acest efect advers este ușor, tratamentul oncologic ar trebui să continue. În schimb, un pacient cu o probabilitate scăzută ar putea fi totuși la risc ridicat în funcție de gravitatea evenimentului, ceea ce ar duce la întreruperea tratamentului oncologic, de exemplu, o scădere semnificativă a fracției de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) la sub 40% după chimioterapia cu antracicline. Evoluția temporală a acestor manifestări poate fi de asemenea, destul de variată. După încheierea tratamentului cardiotoxic împotriva cancerului, se recomandă o nouă evaluare a riscului pentru a stabili traiectorii diferite pe termen lung ale evaluării CV. Aceste traiectorii depind de efectele toxice CV permanente și de leziunile cardiace sau vasculare ale unor terapii oncologice, de FRCV legați de pacient, de factorii de mediu și de factorii de stres (de exemplu, infecțiile virale acute). Scopul ar trebui să fie acela de a personaliza abordările pentru a minimiza TCV-ATO și pentru a îmbunătăți atât rezultatele tratamentelor oncologice, cât și pe cele CV.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

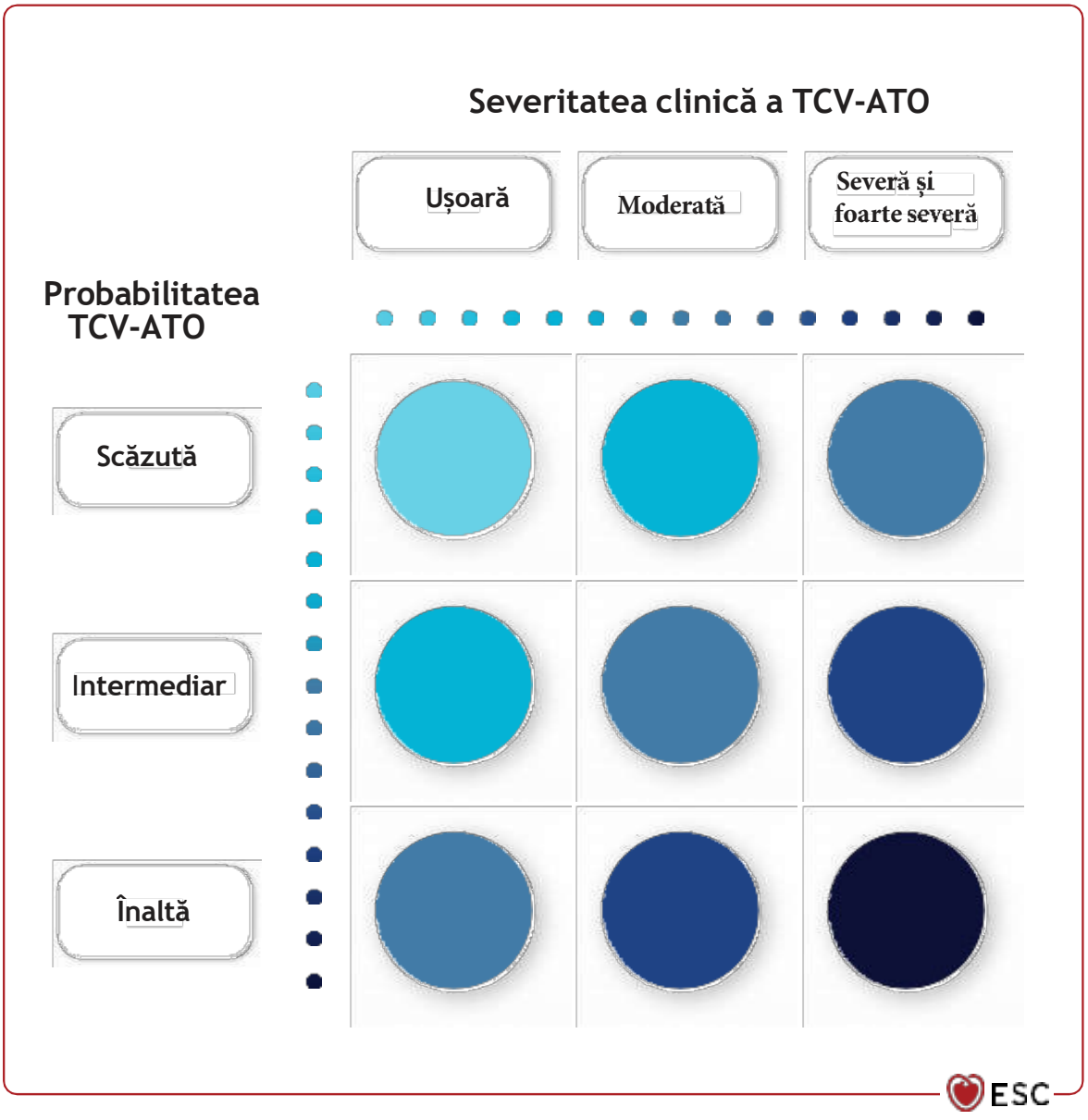

Figura 4. Clasificarea riscului de toxicitate cardiovasculară legată de terapia cancerului și gravitatea bolii. TCV-ATO, toxicitate cardiovasculară asociată terapiilor oncologice; CV, cardiovascular. Riscul final este combinația dintre probabilitatea (bazată pe incidența raportată) și gradul (gravitatea sau gradul) evenimentului advers. Cele mai vulnerabile grupuri de pacienți sunt cele care prezintă o probabilitate ridicată de a suferi un eveniment advers sever. Nivelul de atenție care trebuie acordat acestor pacienți variază în consecință. Riscul și tipul de TCV-ATO, precum și potențialul de reversibilitate, depind de diferiți factori, enumerați în Figura 3, care ar trebui luați în considerare pentru a defini prognosticul CV global dar și oncologic și pentru a individualiza supravegherea TCV-ATO. Factorii suplimentari care sporesc complexitatea evaluării riscului de TCV-ATO sunt tipul și prognosticul cancerului, precum și tipul, durata și intensitatea tratamentului oncologic.

3. Definiții ale toxicității cardiovasculare asociate terapiilor oncologice

Mai multe terminologii și definiții au fost propuse anterior pentru a descrie spectrul TCV-ATO, ceea ce a dus la inconsecvențe în diagnostic și management. Necesitatea de a armoniza aceste definiții a fost declarată și recunoscută în mod frecvent și a avut ca rezultat recentele definiții internaționale ale TCV-ATO[1] ce se regăsesc în acest ghid (*Tabelul 3*; Date suplimentare Tabelul S1). Acest document se va concentra pe definițiile de consens pentru cardiomiopatie și insuficiență cardiacă (IC), micardită, toxicitate vasculară, hipertensiune, aritmiile cardiace și prelungirea intervalului QT corectat (QTc). Definițiile altor TCV-ATO, inclusiv ale bolilor cardiace pericardice și valvulare (BCV), sunt aceleași cu cele utilizate pentru populația generală în cardiologie. Pentru leziuni cardiace, cardiomiopatie și IC, se recomandă termenul descriptiv de disfuncție cardiacă legată de terapia cancerului (DCLTC), deoarece acesta surprinde spectrul larg de prezentări posibile și legătura etiologică cu domeniul larg de aplicare al diverselor terapii oncologice, inclusiv chimioterapia, agenții țintiți, terapiile imune și radioterapia.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

Tabel 3 Definiții ale toxicității cardiovasculare asociate terapiilor oncologice

DCLTC			
DCLTC simptomatică (IC)[a,b]	Foarte severă	IC care necesită suport inotrop, suport circulator mecanic sau luarea în considerare a transplantului	
	Severă	IC ce necesită spitalizare	
	Moderată	Necesitatea intensificării tratamentului diuretic și a terapiei IC	
	Ușoară	Simptome ușoare de IC, nu este necesară intensificarea tratamentului	
DCLTC asimptomatică	Severă	Scădere FEVS ❟ 40%	
	Moderată	Scădere FEVS ≥10 procente de la un FEVS de 40–49% *SAU* O nouă reducere a FEVS cu sub 10 procente până la o FEVS de 40-49% ȘI fie o nouă scădere relativă a GLS de peste 15% față de valoarea inițială SAU o nouă creștere a biomarkerilor cardiaci[c]	
	Ușoară	FEVS ≥ 50% ȘI nouă scădere relativă a GLS de peste 15% față de valoarea inițială SAU/ȘI o nouă creștere a biomarkerilor cardiaci[c]	
ICI miocatrdită (diagnostic clinic sau anatomopatologic)			
Diagnostic anatomopatologic (BEM)	Infiltrate multifocale de celule inflamatorii cu pierdere evidentă de cardiomiocite prin microscopie optică		
Diagnostic clinic[d]	**Creștere a cTn** (nouă sau schimbare semnificativă față de valoarea inițială) cu 1 criteriu major sau 2 criterii minore, după excluderea SCA și a miocarditei infecțioase acute pe baza suspiciunii clinice[f]		
	Criteriu major: • Miocardita acută diagnosticată prin RMN (criteriile Lake Louise modificate)[g]		
	Criterii minore: • Sindrom clinic (inclusiv oricare dintre următoarele: oboseală, mialgii, dureri toracice, diplopie, ptoză, dificultăți de respirație, ortopnee, edem la nivelul membrelor inferioare, palpitații, amețeli, sincopă, slăbiciune musculară, șoc cardiogen) • Aritmie ventriculară (inclusiv stop cardiac) și/sau o nouă disfuncție a sistemului de conducere • Declin al funcției sistolice a VS, cu sau fără tulburări segmentare de cinetică într-un model non-Takotsubo • Alte reacții adverse legate de imunitate, în special miozită, miopatie, miastenia gravis • RMN sugestiv[h]		
Severitatea miocarditei	• **Fulminantă:** Instabilitate hemodinamică, IC care necesită ventilație neinvazivă sau invazivă, bloc cardiac complet sau de grad înalt și/sau aritmie ventriculară semnificativă • **Non-fulminantă:** Inclusiv pacienți simptomatici, dar stabili din punct de vedere hemodinamic și electric, precum și cazuri diagnosticate accidental în același timp cu alte evenimente adverse de natură imunologică. Pacienții pot avea FEVS redusă, dar fără caracteristici de boală severă • **Refractară la steroizi:** Miocardită care nu se rezolvă sau se agravează (înrăutățire clinică sau creșterea persistentă a troponinei după excluderea altor etiologii) în pofida dozelor mari de metilprednisolon		
Recuperarea post-miocardită	• **Recuperare completă:** Pacienți cu dispariția completă a simptomelor acute, normalizarea biomarkerilor și recuperarea FEVS după întreruperea imunosupresoarelor. RMN poate prezenta în continuare LGE sau T1 ridicat din cauza fibralizării, dar orice sugestie de edem acut ar trebui să lipsească • **Recuperarea:** Îmbunătățirea continuă a simptomelor, semnelor, a biomarkerilor și a parametrilor imagistici ai pacientului, dar care nu s-au normalizat încă, în timp ce se scad trepat dozele de imunosupresoare.		
Toxicitate vasculară (pentru definiții cardiologice generale, a se vedea datele suplimentare, *tabelul S1*)			
Toxicitate vasculară asimptomatică	BAC	**Toxicitate vasculara simptomatică**	AVC
	BAP		AIT
	Boală arterială carotidiană		IM
	Tromboză venoasă		ACS
	Tromboză arterială		SCC
	Vaso-reactivitate periferică		BAP

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

	Vaso-reactivitatea arterelor coronare epicardice		Angină vasospastică
	VAso-reactivitatea microvasculară coronariană		Angină microvasculară
			Fenomen Raynaud
Hipertensiune arterială			
Pragul de tratament pentru hipertensiune arterială înainte, în timpul și după terapie	La pacienți cu risc înalt de CV[i]: ≥130 mmHg sistolic and/or ≥80 mmHg diastolic Altfel: ≥140 mmHg sistolică și/sau ≥90 mmHg diastolică		
Pragul de menținere a terapiei cancerului	≥180 mmHg sistolică și/sau ≥110 mmHg diastolică		
Urgență hipertensivă	(Foarte mare) Creștere a TA asociată cu leziuni acute de organ (inimă, retină, creier, rinichi și artere mari), necesitând o reducere imediată a TA pentru a limita extinderea sau a promova regresia leziunilor organelor țintă.		
Aritmii cardiace			
Prelungire QT	**Prelungit:** QTcF . 500 ms[j]		
Bradicardie	Pentru definiții generale cardiologice, a se vedea datele suplimentare, *tabelul S1*.		
Tahicardie supraventriculară			
Aritmie ventriculară			
FA			

SCA, sindroame coronariene acute; FA, fibrilație atrială; BNP, peptide natriuretice de tip B; TA, tensiune arterială; BAC, boală arterială coronariană; SCC, sindroame coronariene cronice; RMC, rezonanță magnetică cardiacă; cTn, troponină cardiacă; DCLTC, disfuncție cardiacă legată de terapia cancerului; CV, cardiovascular; VEC, fracție de volum extracelular; BEM, biopsie endomiocardică; ESC, Societatea Europeană de Cardiologie; GLS, strain longitudinal global; IC, insuficiență cardiacă; HFmrEF, IC cu fracție de ejecție ușor redusă; HFpEF, insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție conservată; HFrEF, insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă; ICI, inhibitori ai punctelor de control imunitar; LGE, late gadolinium enhancement; late gadolinium enhancement, VS, ventriculul stâng; FEVS, fracție de ejecție a ventriculului stâng; IM, infarct miocardic; NT-proBNP, peptide natriuretice de tip pro-B N-terminal; BAP, boală arterială periferică; QTcF, interval QT corectat utilizând corecția Fridericia; SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Estimation2-Persoane Vârstnice. A se vedea datele suplimentare, *tabelul S1* pentru o definiție extinsă.

[a] Cu FEVS și biomarkeri de susținere a diagnosticului pe baza Ghidului ESC 2021 pentru diagnosticul și tratamentul IC acute și cronice.[14]

[b] *DCLTC simptomatică* reprezintă IC, care este un sindrom clinic alcătuit din simptome cardinale (de exemplu, dispnee, edeme gambiere și fatigabilitate) care pot fi însoțite de semne (de exemplu, presiune venoasă jugulară crescută, raluri pulmonare crepitante și edem periferic) și a fost în mod tradițional împărțit în fenotipuri distincte pe baza măsurării FEVS: ≤40% = HFrEF; 41-49% = HFmrEF; ≥50% = HFpEF.

[c] TnI/cTnT >percentila 99, BNP≥35ng pg/mL, NT-proBNP≥125 pg/mL sau o nouă creștere semnificativă față de valoarea inițială, dincolo de variația biologică și analitică a testului.

[d] Diagnosticele clinice trebuie confirmate cu ajutorul imagisticii prin rezonanță magnetică sau al BEM, dacă este posibil și fără a provoca întârzieri de tratament.Tratamentul cu imunosupresoare trebuie inițiat prompt în așteptarea testelor de confirmare suplimentare la pacienții simptomatici.

[e] Se pot utiliza troponina I și T; cu toate acestea, observațiile clinice sugerează că troponina T poate fi în mod fals ridicată la pacienții cu miozită concomitentă și fără miocardită.[15-17]

[f] În conformitate cu protocoalele locale.

[g] RMC diagnostic: Bazat pe criteriile Lake Louise updadate[18]: Criteriu bazat pe T2 + criteriu bazat pe T1 + criterii de susținere (criterii bazate p e T2: creșterea regională sau globală a T2 nativ sau T2 intensitatea semnalului; criterii bazate pe T1: creșterea regională sau globală a T1 nativ, sau creșterea regională sau globală a ECV, sau prezența LGE; criterii de susținere: pericardită și/sau disfuncție sistolică regională sau globală a VS) .

[h] RMC sugestiv: care îndeplinește unele, dar nu toate criteriile modificate Lake Louise. Prezența criteriilor bazate pe T2 sau T1 poate susține un diagnostic de inflamare miocardică acută în contextul clinic adecvat.

[i] SCORE2 (<70 ani), SCORE2-OP (>70 ani) sau echivalent.19 Stratificarea riscului CV: <50 de ani: risc scăzut <2,5%, risc moderat de la 2,5% la <7,5%, risc ridicat ≥7,5%; 50-69 de ani: risc scăzut <5%; risc moderat de la 5% la <10%;≥risc ridicat ≥10%; ≥70 de ani: risc scăzut <7,5%, risc moderat de la 7,5% la <15%, risc ridicat ≥15%.

[j] QTcF 480–500 ms: corectarea cauzelor reversibile, reducerea la minimum a altor medicamente ce prelungesc QT, închiderea monitorizării QTcF. Se recomandă Fridericia(QTcF =QT/^{3}/RR).[20]

4. Stratificarea riscului cardiovascular înaintea inițierii terapiei anti-neoplazice

Momentul optim pentru a lua în considerare strategiile de prevenire a bolilor cardiovasculare la pacienții cu cancer este în momentul diagnosticului de cancer și înainte de inițierea tratamentului cancerului.[4,5] Acest lucru permite echipei de oncologie să ia în considerare riscul CV în timp ce face alegeri privind tratamentul cancerului, educarea pacienților cu privire la riscul lor CV, personalizarea strategiilor de supraveghere CV și de urmărire și trimiterea adecvată a pacienților cu risc ridicat către serviciile de cardio-oncologie. Aceste strategii sunt necesare pentru a atenua riscul de boli cardiovasculare și pentru a îmbunătăți aderența la tratamentele eficiente împotriva cancerului și supraviețuirea generală.

Strategiile de prevenire a bolilor cardiovasculare necesită o abordare personalizată. Evaluarea riscului este o sarcină dificilă și este vital ca medicii să adopte o abordare sistematică, fără a întârzia tratamentul oncologic.[12,21,22] *Figura 5* oferă o abordare cuprinzătoare a evaluării riscurilor. Alegerea testelor cardiace (electrocardiogramă [ECG], biomarkeri și imagistică) ar trebui să fie individualizată în funcție de riscul CV și de tratamentele planificate pentru cancer.

4.1. Abordarea generală a riscul de toxicitate cardiovasculară la pacienții cu cancer

Evaluarea riscului TCV-ATO înainte de tratament ar trebui, în mod ideal, să fie performată folosind o metodă recunoscută de stratificare a riscului în care mai mulți factori de risc sunt încorporați pentru a determina riscul specific al pacientului.[23]

© ESC 2022

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

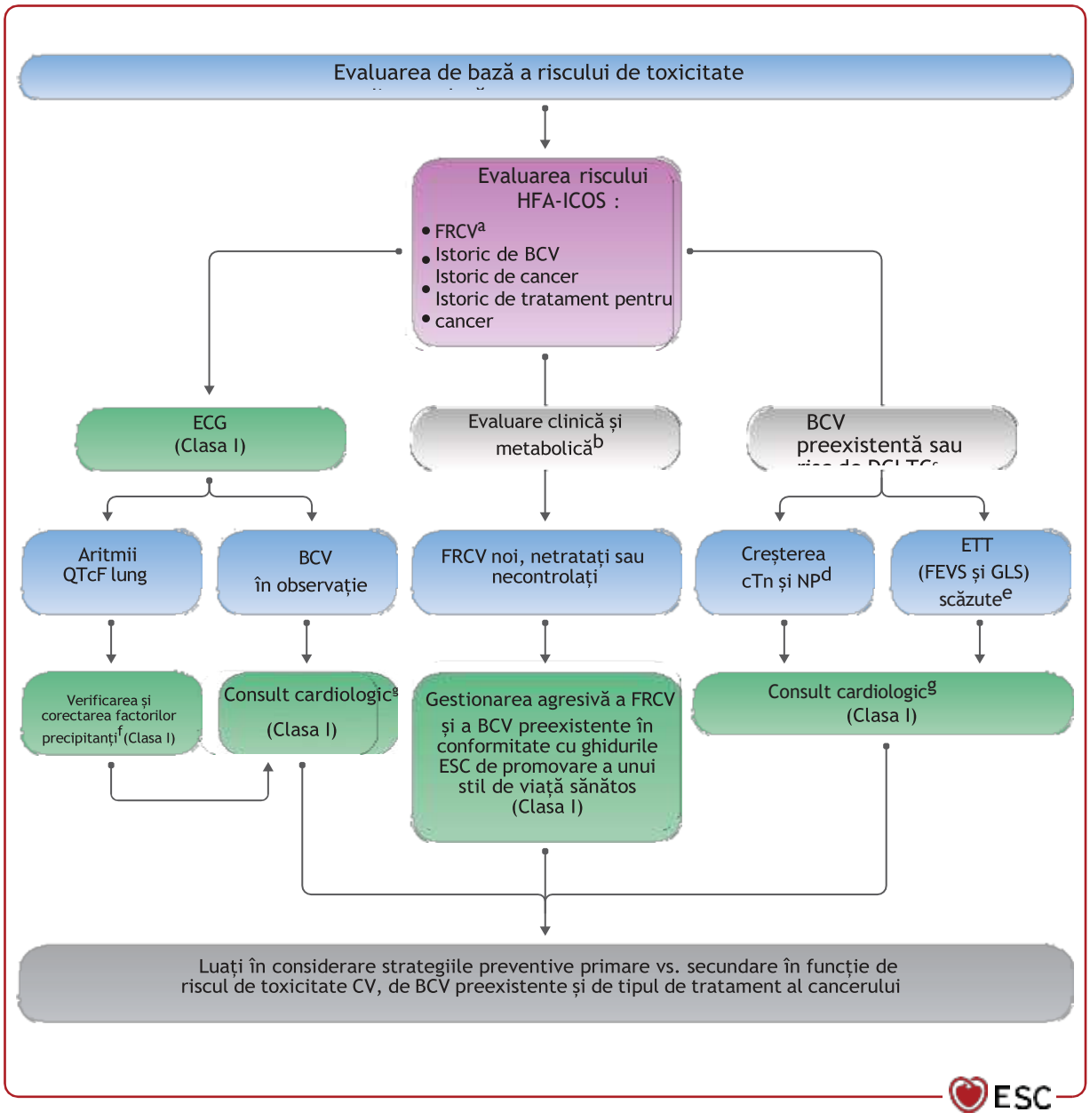

Figura 5 Evaluarea de bază a riscului de toxicitate cardiovasculară înainte de terapia anti-neoplazică. BNP, peptide natriuretice de tip B; cTn, troponină cardiacă; DCLTC, disfuncție cardiacă legată de terapia cancerului; CV, cardiovascular; BCV, boală CV; FRCV, factori de risc CV; ECG, electrocardiogramă; ESC, Societatea Europeană de Cardiologie; GLS, strain longitudinal global; HFA, Asociația pentru Insuficiență Cardiacă; ICOS, Societatea Internațională de Cardio-Oncologie; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; NP, peptide natriuretice (inclusiv BNP și NT-proBNP); NT-proBNP, peptida pro-BNP N-terminală; QTc, interval QT corectat; QTcF, interval QT corectat folosind corecția Fridericia; ETT, ecocardiografie transtoracică. [a]La evaluarea FRCV, includeți informații despre stilul de viață nesănătos, inclusiv comportamentul sedentar, fumatul și consumul de alcool. [b]Vezi *Figura* 3. [c]În funcție de tratamentul cancerului și de evaluarea riscului HFA- ICOS. [d]cTnI/T - percentila 99, BNP ≥ 35 pg/mL, NT-proBNP ≥ 125 pg/mL. [e]Pacienții cu FEVS inițială <50% sau la limita inferioară (FEVS 50-54%) trebuie să fie trimiși la un cardiolog specializat sau la un cardio-oncolog. Atunci când se utilizează TTE, în mod ideal ar trebui măsurate FEVS tridimensională și GLS. În cazul în care evaluarea GLS nu este disponibilă, ar trebui luați în considerare alți markeri ai funcției longitudinale (ex. viteza Doppler inelară). Rezonanța magnetică cardiacă ar trebui luată în considerare dacă ETT este non-diagnostică. [f]Anemie, infecții, diselectrolitemii, afecțiuni metabolice, alte medicamente care prelungesc QTc. [g]Se recomandă evaluare cardio-oncologică atunci când este disponibilă; alternativ, pacienții ar trebui să fie trimiși la un cardiolog specializat cu experiență în gestionarea bolilor cardiovasculare la pacienții cu cancer.

Doar un număr limitat de scoruri de risc retrospective au fost publicate la pacienții cu cancer. Majoritatea acestor scoruri au fost elaborate pentru grupuri specifice de pacienți cu cancer și nu pot fi aplicate sau extrapolate cu ușurință la alte tipuri de tumori maligne.[24-29] Deși este necesară o validare suplimentară, instrumentele de evaluare a riscului HFA-ICOS ar trebui să fie luate în considerare pentru a determina riscul de TCV-ATO înainte de tratament, deoarece sunt ușor de utilizat și implementat în serviciile de oncologie și hematologie. (*Tabelul* 4; Date suplimentare, *Tabelele S2-S7*).[12,13] Alți factori de risc. calculatoare (ex. scorul de risc SMART [Second manifestations of arterial disease], scorul de risc ADVANCE [Action in Diabetes and Vascular Disease:

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

Tabelul 4 Asociația de Insuficiență Cardiacă-Societatea Internațională de Cardio-Oncologie - stratificarea riscului de toxicitate cardiovasculară de bază

Factorii de risc de toxicitate CV de bază	Antracicline	Terapii anti-HER2	Inhibitori VEGF	Inhibitori BCR-ABL	Terapii mielom multiplu	Inhibitori RAF și MEK
BCV preexistentă						
IC/cardiomiopatie/ DCLTC	VH	VH	VH	H	VH	VH
BCV severă	H	H	–	–	–	H
IM sau ICP sau CABG	H	H	VH	–	–	H
Angină stabilă	H	H	VH	–	–	H
Boală arterială vasculară	–	–	VH	VH	VH	–
Index gleznă-braț anormal	–	–	–	H	–	–
HP	–	–	–	H	–	–
Tromboză arterială cu TKI	–	–	–	VH	–	–
Tromboză venoasă (TVP/EP)	–	–	H	M2	VH	–
Aritmie[a]	–	M2	M2	M2	M2	M1
QTc ≥ 480 ms	–	–	H	H	–	–
450 ≤ QTc , 480 ms (bărbați); 460 ≤ QTc , 480 ms (women)	–	–	M2	M2	–	–
Prior PI CV toxicity	–	–	–	–	VH	–
Prior IMiD CV toxicity	–	–	–	–	H	–
Imagistică Cardiacă						
FEVS , 50%	H	H	H	H	H	H
FEVS= 50–54%	M2	M2	M2	–	M2	M2
Hipertrofie VS	–	–	–	–	M1	–
Amiloidoză cardiacă	–	–	–	–	VH	–
Biomarkeri Cardiaci						
Creșterea cTn[b]	M1	M2	M1	–	M2	M2
Creșterea NP[b]	M1	M2	M1	–	H	M2
Vârsta și FRCV						
Vârsta ≥ 80 ani	H	H	–	–	–	M1
Vârsta 65–79 ani	M2	M2	–	–	–	M1
Vârsta ≥ 75 ani	–	–	H	H	H	M1
Vârsta 65–74 ani	–	–	M1	M2	M1	M1
Vârsta ≥ 60 ani	–	–	–	M1	–	–
Scor de risc de BCV 10 ani . 20%	–	–	–	H	–	–
Hipertensiune[c]	M1	M1	H	M2	M1	M2
Boală renală cronică[d]	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Proteinurie	–	–	M1	–	–	–
DZ[e]	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Dislipidemie[f]	–	–	M1	M1	M1	–
Istoric familial de trombofilie	–	–	–	M1	M1	–

Se continuă

Terapie oncologică curentă						
Dexametazonă. 160 mg/ lună	-	-	-	-	M1	-
Include antracicline înainte de terapia țintită HER2	-	M1[g]	-	-	-	-
Expunere anterioară						
Antracicline	Î	M2[h]	Î	-	Î	Î
Trastuzumab	-	FÎ	-	-	-	-
RT la nivelul toracelui stâng sau mediastinului	Î	M2	M1	-	M1	M2
Chimioterapie non-antraciclinică	M1	-	-	-	-	-
Factori de risc asociați stilului de viață						
Fumător activ sau istoric de fumat	M1	M1	M1	Î	M1	M1
Obezitate (IMC > 30 kg/m^2)	M1	M1	M1	M1	M1	M1

AF, fibrilație atrială; BCR-ABL, breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus; IMC, indice de masa corporală; BNP, peptid natriuretic de tip B; TA, tensiune arterială; CABG, coronary artery bypass graft; cTn, troponină cardiacă; DCATO, disfuncție cardiacă asociată terapiei oncologică; CV, cardiovascular; BCV, boală cardiovasculară; FRCV, factori de risc cardiovascular; DZ, diabet zaharat; TVP, tromboză venoasă profundă; eFRG, rata de filtrare glomerulară estimimată; Î, risc înalt; HbA1c, hemoglobină glicozilată; HER2, human epidermal receptor 2; IC, insuficiență cardiacă; IMiT, Terapie imunomodulatoare; VS, ventricul stâng; FEVS, Fracție de ejecție a ventriculului stâng; M, risc moderat; MEK, mitogen-activated extracellular signal-regulated kinază; IM, infarct miocardic; MM, mielom multiplu; PN, peptide natriuretice (inclusiv BNP și NT-proBNP); NT-proBNP, peptidul natriuretic tip pro-B azot-terminal ; PCI, intervenție coronariană percutană; TEP, trombembolism pulmonar; HTP, hipertensiune pulmonară; IP, inhibitor de proteazomi; QTc, interval QT corectat; RAF, rapidly accelerated fibrosarcoma; RT, radioterapie; TKI, inhibitor de tirozin-kinază; LSN, limita superioară a normalului; VEGFi, vascular endothelial growth factor inhibitors; FÎ, risc foarte înalt; BVC, boală valvulară cardiacă.
O variantă extinsă a tabelului se găsește în Supplementary data, *Tables S2–S7*.
Nivel de risc: risc scăzut = fără factori de risc SAU un factor de risc moderat1; risc moderat(M) = factori de risc moderat cu un total de 2-4 puncte (Moderat 1 [M1] = 1 punct; Moderat [M2] = 2 puncte); **risc înalt (Î)** = factori de risc moderat cu un total de ≥5 puncte SAU orice factor de risc înalt; **foarte înalt (FÎ)** = orice factor de risc foarte înalt.
[a]AF, flutter atrial, tahicardie ventriculară sau fibrilație ventriculară.
[b]Valori ridicate peste LSN a laboratorului.
[c]TA sistolică >140 mmHg sau TA diastolică > 90 mmHg sau în tratament.
[d]eRFG <60mL/min/1.73m^2.
[e]HbA1c >7.0% sau > 53mmol/mol sau în tratament.
[f]Non-HDL colesterol > 3.8 mmol/l (>145mg/dl) sau în tratament.
[g]Risc înalt dacă se administrează concomitent chimioterapie cu antraciclină și trastuzumab.
[h]Neoplazie anterioară (nu protocolul de tratament curent).

Tabelul 5. Doza echivalentă de antracicline

	Doxorubicină	Epirubicină	Daunorubicină	Mitoxantronă	Idarubicină[a]
CV toxicity dose ratio	1	0.8	0.6	10.5	5
Isoequivalent dose	100 mg/m^2	125 mg/m^2	167 mg/m^2	9.5 mg/m^2	20 mg/m^2

Acest tabel se referă la dozele echivalente de antracicline având drept referință doxorubicina. A se avea în vedere că aceste doze sunt derivate din cazurile de supraviețuire în neoplaziile pediatrice.
[a]Datele pentru idarubicină de bazează pe un raport estimat al eficacității antineoplazice care nu este derivat din datele de cardiotoxicitate. Raportul dozei de toxicitate cardiovasculară oferă valoarea care trebuie utilizată pentru a multiplica doza de antraciclină de interes pentru a se converti în doze echivalente de doxorubicină. De exemplu: pentru a converti 125 mg/m2 de epirubicină la echivalentul în doxorubicină, de multiplică doza cu 0.8 (125mg/m2 x 0.8=100mg/m2 de doxorubicină).

Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation], scorurile de risc SCORE2 [Systematic Coronary Risk Estimation 2] și SCORE2-OP [Systematic Coronary Risk Estimation 2—Older Persons], scorul de risc ASCVD [AtheroSclerotic Cardiovascular Disease], U-Prevent, și calculatoare de risc pe parcursul vieții) ar putea să fie luate în considerare pentru evaluarea inițială a scorului de risc cardiovascular, având în vedere că neoplazia în sine crește riscul de apariție a BCV.[19,23,30,31]

Evaluarea inițială a riscului trebuie luată în considerare de către echipa oncologică sau hematologică la toți pacienții neoplazici care urmează să primească terapie oncologică asociată cu un nivel ridicat de TVC-ATO (toxicitate cardiovasculară asociată terapiei oncologice), sau de către un cardiolog în cazul în care este necesar. În cazul pacienților care urmează sa primească chimioterapie cu antracicline, doza cumulată planificată este de asemenea relevantă și

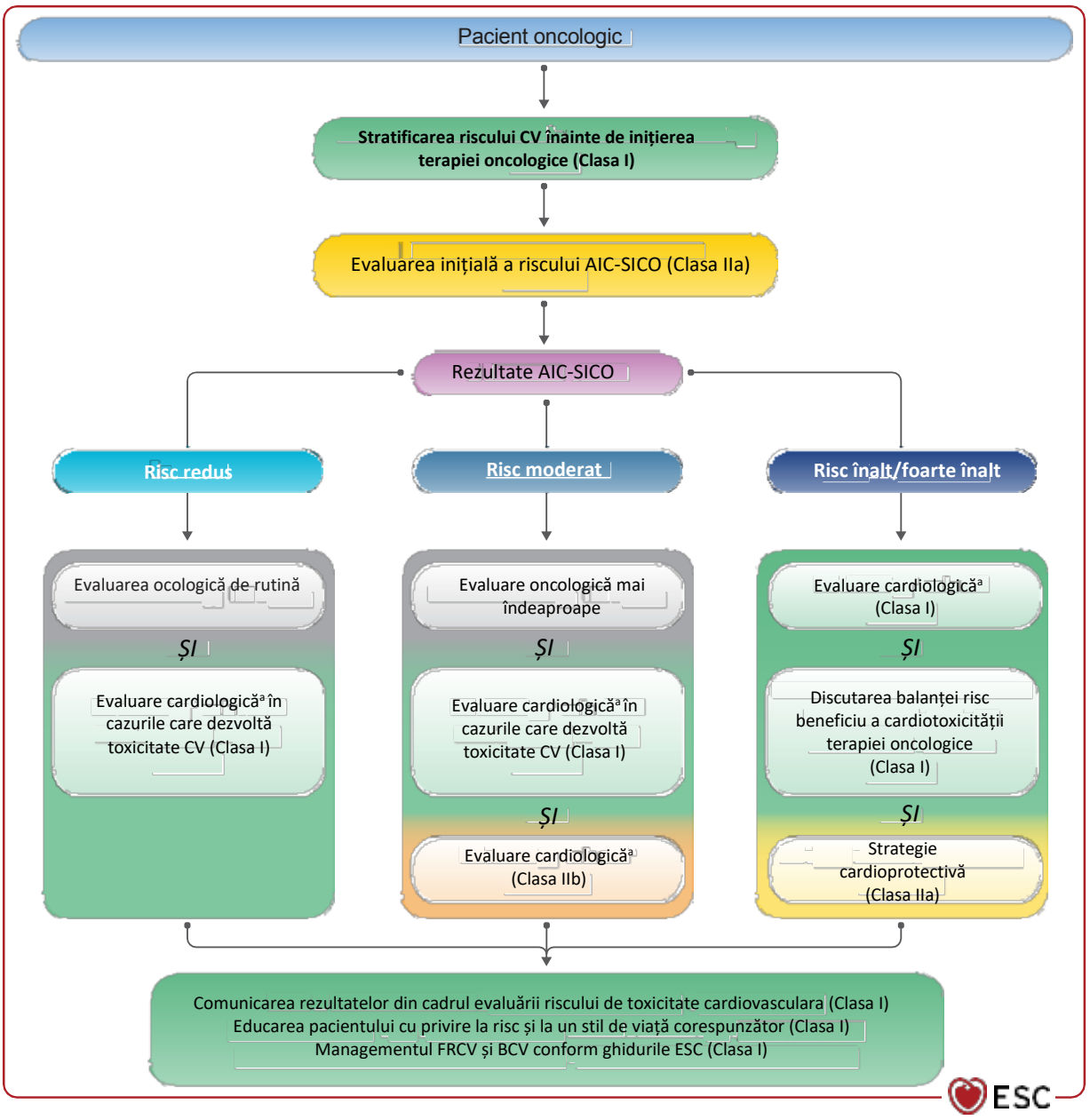

Figura 6. Abordarea cardio-oncologică generală a evaluării riscului de toxicitate cardiovasculară conform Asociației de Insuficiență Cardiacă-Societatea Internațională de Cardio-Oncologie; CV, cardiovascular; BCV, boală cardiovasculară, FRCV, factori de risc cardiovascular, ESC, Societatea Europeana de Cardiologie, AIC, Asociația de Insuficiență Cardiacă; SICO, Societatea Internațională de Cardio-Oncologie. [a] Evaluarea cardiologică este recomandată atunci când este disponibilă; alternativ, pacienții ar trebui să fie redirecționați către un cardiolog specializat în managementul BVC la pacienții oncologici.

≥250 mg/m2 de doxorubicină sau echivalențe ar trebui să fie considerate la risc înalt (Tabel 5).[32]

Rezultatele stratificării riscului cardiovascular ar trebui discutate cu pacientul și documentate. Acest proces va permite de asemenea validarea ulterioară a acestor instrumente.

Evaluarea oncologică (programe de cardio-oncologie sau cardiolog cu experiență în tratarea BVC la pacienți oncologici) este recomandată la pacienți cu risc inițial înalt sau foarte înalt de TVC-ATO (Tabelul 4) pentru a institui strategii de ameliorare a riscului.[33] Pacienții cu risc moderat pot beneficia de monitorizarea îndeaproape, de managementul FRCV tradiționali și, pacienți selectați cu risc moderat ar putea beneficia de asemenea de evaluarea cardiologică. (Figura 6). Pacienții cu risc scăzut pot fi urmăriți în cadrul programului oncologic cu evaluarea cardiologică în cazul apariției TVC-ATO sau a unor noi FRCV ce nu pot fi controlați.

Tabel 1 de recomandări. Recomandări pentru abordarea generală a stratificării riscului de toxicitate cardiovasculară.

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Stratificarea riscului de toxicitate CV este recomandată la toți pacienții oncologici înaintea inițierii terapiei oncologice cu potențial cardiotoxic.[12,14,19,21,25,28,31]	I	B
Comunicarea rezultatelor evaluării riscului de toxicitate CV către pacient sau către personalul medical este recomandată.	I	C
Folosirea scorului de risc AIC-SICO ar trebui să fie luată în considerare la stratificarea riscului de toxicitate CV la pacienții cu neoplazii care urmează să primească terapie oncologică.[12]	IIa	C
Este recomandat ca pacienții cu risc de toxicitate CV scăzut să primească terapie oncologică fără întârziere.	I	C
În cazul pacienților cu risc de toxicitate CV moderat, evaluarea cardiologică ar putea să fie luată în considerare.[e]	IIb	C
Evaluarea cardiologică[d] este recomandată în cazul pacienților cu risc înalt și foarte înalt înainte de inițierea terapiei oncologice.[f]	I	C
Evaluarea raportului risc/beneficiu în cazul terapiei oncologice la pacienții cu risc înalt și foarte înalt în echipă multidisciplinară este recomandată înainte de inițierea terapiei.	I	C
Evaluarea cardiologică este recomandată în cazul pacienților oncologici cu BCV preexistentă sau modificări la evaluarea inițială a riscului de toxicitate CV în cazul pacienților care necesită terapie oncologică cu potențial cardiotoxic.	I	C

© ESC 2022

CV, cardiovascular; BCV, boală cardiovasculară; ECG, electrocardiogramă; GLS, global longitudinal strain; HbA1c, hemoglobină glicozilată; AIC, Asociația de Insuficiență Cardiacă; SICO, Societatea Internațională de Cardio-Oncologie; FEVS, fracție de ejecție a ventriculului stâng, ETT, Ecografie transtoracică; LSN, limita superioară a normalului.

[a] Clasă de recomandare.

[b] Nivel de evidență.

[c] Inclusiv istoricul și evaluarea clinică, ECG, analize generale, HbA1c, profil lipidic, biomarkeri cardiaci și/sau ETT (în funcție de tipul de terapie oncologică și riscul de toxicitate CV).

[d] Evaluarea cardiologică este recomandată atunci când este disponibilă; alternativ, pacienții ar trebui să fie redirecționați spre un cardiolog cu expertiză în evaluarea afecțiunilor cardiovasculare la pacienții oncologici.

[e] Fără amânarea terapiei oncologice.

[f] În cazul în care urgența oncologică nu impune inițierea imediată a terapiei oncologice.

[g] Afectare CV moderat-severă sau modificări anormale nou descoperite (biomarkeri cardiaci > LSN, FEVS ≤ 50%, GLS sub valoarea normală, afectare miocardică, pericardică sau cardiopatie valvulară moderat-severă diagnosticată anterior, modificări ale ECG inițial.

4.2. Istoricul și evaluarea clinică

Examenul clinic și anamneza atentă sunt recomandate în stabilirea inițială a riscului. Pacienții oncologici se împart în două cohorte în funcție de prezența sau absența BCV preexistente. Strategia de prevenție primară poate fi luată în considerare în cazul pacienților fără BCV sau DCATO, în timp ce prevenția secundară se recomandă în cazul pacienților cu BCV prezentă sau istoric de DCATO. [12]

Este recomandată evaluarea factorilor de risc tradiționali pentru BCV. Atunci când sunt prezenți, eficacitatea tratamentului și controlul acestor factori de risc modificabili ar trebui determinat pentru a asigura un controlul optim pe parcursul terapiei oncologice.[4,34] Cu toate că scorurile recente SCORE2 și SCORE2-OP[19] nu sunt dezvoltate pentru pacienții neoplazici, calcularea riscului este recomandată pentru pacienții oncologici >40 ani (dacă nu sunt încadrați automat în categorie de risc înalt sau foarte înalt în funcție de BCV documentată, diabet zaharat, boală renală sau un singur factor de risc foarte ridicat) ca referință pentru optimizarea tratamentului FRCV.[19,31,35] Istoricul familial de afectare cardiovasculară precoce ar trebui să fie luat în considerare având în vedere că modificările genetice asociate cu BCV pot predispune pacienții oncologici la risc mai ridicat de DCATO.[36–38] Factorii de risc asociați stilului de viață precum fumatul, consumul de alcool, sedentarismul, expunerea la poluare și fragilitatea sunt factori de risc importanți comuni atât pentru neoplazii, cât și pentru BCV. Informațiile referitoare la istoricul anterior de neoplasm, terapiile oncologice cardiotoxice și dozele ar trebui să fie documentate. Pacienții trebuie întrebați despre simptomele cardiovasculare tipice (ex. angină de efort, dispnee de efort, ortopnee, palpitații și edeme periferice) ce pot ghida examenul clinic și investigațiile. Examenul clinic ar trebui să documenteze semnele vitale și semne de BCV nediagnosticată precum IC, boală pericardică, boală valvulară și aritmii.[39–42]

Al doilea scenariu este prevenția secundară la pacienții cu istoric de BCV. Acești pacienți oncologici prezintă un potențial risc ridicat sau foarte ridicat de evenimente CV viitoare[12] și necesită o evaluare clinică mai amănunțită a BCV, a severității acesteia și a tratamentelor anterioare și actuale. În funcție de tipul și severitatea BCV, investigații adiționale- inclusiv ecocardiografie de repaus și de stres, rezonanță magnetică cardiacă(RMN-C), imagistică de perfuzie nucleară și angioCT coronarian pot fi recomandate pentru evaluarea riscului. Identificarea afectării cardiovasculare inițiale nu ar trebui să reprezinte automat un motiv pentru amânarea terapiei oncologice, ci ar trebui evaluată oportunitatea de optimizare a riscului CV înainte și pe parcursul terapiei. Discuțiile referitoare la raportul risc/beneficiu ar trebui să includă pacientul, oncologul sau hematologul și, atunci când este disponibil, un specialist în cardio-oncologie.

Tipul de neoplazie și prognosticul, tipul, durata și intensitatea terapiei oncologice sunt factori de risc adiționali în complexitatea evaluării riscului CV inițial (Figura 1).[4,12,43] Istoricul, examenul clinic și factorii de risc legați de tratament care contribuie la DCATO sunt rezumați în Supplementary data, *Table S8*. Acești factori de risc ar trebui luați în considerare împreună cu ECG inițial, biomarkeri cardiaci și teste de imagistică cardiacă (rezumate în Figura 7) la conturarea evaluării de bază pentru DCATO.

4.3. Electrocardiograma

Electrocardiograma cu 12 derivații este o investigație ușor disponibilă ce poate oferi informații importante despre BCV subiacentă. Semne ECG de suprasolicitare cardiacă, anomalii de conducere, aritmii, ishemie, sechelă de infarct miocardic și hipovoltaj ar trebui să fie interpretate în context clinic. Se recomandă evaluare ECG înaintea inițierii terapiei oncologice care predispune la

Figura 7. Recomandări de screening pentru pacienții neoplazici cu terapie oncologică cu potențial cardiotoxic. 3D, tridimensional; ADT, terapie de deprimare a androgenilor; AL-CA, amiloidoză cardiacă cu lanțuri ușoare; BC, cancer de sân; BCR-ABL, regiunea breakpoin cluster-locus Abelson oncogen; BNP, peptid natriuretic de tip B; BTK, tirozin kinaza Bruton; CAR-T, antigen chimeric pentru receptori de celule T; CDK, kinaza dependentă de ciclină; CMR, rezonanță magnetică cardiacă; cTN, troponină cardiacă; CV, cardiovascular; BCV, boală cardiovasculară; ECG, electrocardiogramă; GLS, global longitudinal strain; HER2, human epidermal receptor 2; HSCT, transplant de celule stem hematopoietice; ICIm inhibitori de checkpoint imun; LVEF, fracție de ejecție a ventriculului stâng; MEK, mitogen-activated extracellural signal regulated kinase; NP, peptid natriuretic (inclusiv BNP și NT-proBNP); NT-proBNP, peptidul natriuretic tip pro-B azot-terminal; PI, inhibitori de proteazomi; RAF, rapidly accelerated fibrosarcoma; RT, radioterapie; TIL, tumoră limfocitară infiltrativă; TKI, inhibitori de tirozinkinază; TTE, ecografie transtoracică; VEGFi, inhibitori de factor de creștere vascular endotelial. [a] Inclusiv pacienții programați să primească ADT pentru neoplasm de prostată, inhibitori CDK 4/6, terapie hormonală pentru cancer mamar și inhibitori ai kinazei limfomului anaplazic. [b]ETT este recomandată ca prima metodă de evaluare a funcției cardiace; Ecocardiografia 3D este recomandată pentru evaluarea FEVS. GLS este recomandat în cazul tuturor pacienților oncologici evaluați prin ecocardiografie dacă este disponibil. CMR ar putea să fie luat în considerare atunci când ecocardiografia nu este disponibilă sau nu este diagnostică. [c]Evaluarea cTn ar putea să fie luată în considerare (Clasa IIa, Nivel A) în cazul pacienților cu risc scăzut sau moderat după terapie cu antracicline, dar înaintea inițierii terapiei țintite HER2. Determinarea inițiala a peptidelor natriuretice și cTn ar putea fi luate în considerare (Clasa IIb, Nivel C) la pacienții cu risc scăzut sau moderat. [d]Evaluarea ecocardiografică inițială este recomandată la pacienții care urmează sa primească dasatinib (Clasa I, Nivel C). [e] Determinarea NP și cTn este recomandată la pacienții cu AL-CA (Clasa I, Nivel B).

alungirea intervalului QTc.[44–49] Este recomandată măsurarea intervalului QTc folosind formula Fridericia.[44–48] În cazul în care se evidențiază alungirea intervalului QTcF, se recomandă corectarea cauzelor reversibile și identificarea afecțiunilor genetice asociate cu QT lung (vezi *Secțiunea 6.4.2*).[45]

Dilatarea atrială evidențiată la ECG înainte de terapia cu ibrutinib s-a demonstrat a fi predictor pentru apariția fibrilației atriale (AF) pe parcursul chimioterapiei.[50,51] Prezența tulburărilor de conducere atrioventriculară (AV) și a complexelor atriale premature au fost asociate cu apariția aritmiilor atriale la pacienții cu transplant autolog de celule stem hematopoietice (HSCT).[52]

Tabel 2 de Recomandări — Recomandări pentru evaluarea inițială prin electrocardiogramă.

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Evaluarea ECG este recomandată la toți pacienții în terapie oncologică ca parte a stratificării riscului CV.	I	C
La pacienții cu modificări la ECG inițial, [c] este recomandată evaluarea cardiologică.	I	C

AF, fibrilația atrială; CV, cardiovascular; ECG, electrocardiogramă; VS, ventricul stâng; QTc, interval QT corectat; QTcF, interval QT folosind formula Fridericia.
[a] Clasă de recomandare.
[b] Nivel de evidență.
[c] Tulburare de conducere (bloc de ram stâng, bloc de ram drept, bloc atrioventricular grad II, bloc atrioventricular de grad I sever cu interval PR>300msec); Unde Q in două sau mai multe derivații contigue; hipertrofie de ventricul stâng; Fibrilație atrială/flutter atrial nediagnosticate anterior; interval QTc alungit folosind formula Fridericia ($QTcF = QT/\sqrt[3]{RR}$) > 450 ms pentru bărbați și >460 msec pentru femei sau alte anomalii ECG.
[d] Evaluarea cardiologică este recomandată atunci când este disponibilă; alternativ, pacienții ar trebui să fie redirecționați spre un cardiolog cu expertiză în evaluarea afecțiunilor cardiovasculare la pacienții oncologici.

4.4. Biomarkeri cardiaci serici

Informațiile despre utilizarea biomarkerilor cardiaci în stratificarea riscului pentru TCV-ATO (toxicitate cardiovasculara asociată terapiei oncologice) înaintea inițierii terapiei oncologice sunt limitate în literatură și recomandările sunt bazate în principal pe opinia experților. [12,43,53–55] Patru lucrări recente bazate pe colaborarea dintre Grupul de Studiu pentr Cardio-Oncologie al SIC din cadrul ESC, Consiliul de Cardio-Oncologie din cadrul ESC și SICO au sugerat că monitorizarea biomarkerilor serici cardiaci - troponica cardiacă (cTn) I sau T și peptidele natriuretice (PN) (ex. peptidul natriuretic tip B (BNP) sau peptidul natriuretic tip pro-B azot-terminal (NT-ProBNP)- sunt utile în stratificarea inițială a riscului de afectare cardiovasculară la pacienții care urmează să primească terapie oncologică, inclusiv antracicline, terapie țintită HER2 (human epitelial receptor 2), inhibitori de VEGF (vascular endotelial growth factor), inhibitori de proteazomi (IP), inhibitori de checkpoint imun (ICI), terapie CAR-T (chimer antigen receptor T cell) și terapie TIL (tumour-infiltrating lymphocytes), permițând identificarea pacienților care ar putea beneficia de terapie cu viză cardioprotectoare.[12,43,53,54] Evaluarea inițială a niomarkerilor serici cardiaci este necesară în cazul în care modificările în dinamică ale acestora sunt folosite în identificarea afectării cardiovasculare subclinice pe parcursul terapiei oncologice.

Câteva studii în pacienți pediatrici și adulți în tratament cu antracicline au raportat că pacienții neoplazici cu valori crescute ale cTn înaintea inițierii terapiei se asociază cu probabilitate mai crescută de a dezvolta DCATO.[56–58] Cu toate acestea, majoritatea studiilor publicate nu au raportat valoare prognostică a valorii inițiale a cTn, posibil datorită prevalenței scăzute a pacienților cu BCV preexistentă sau FRCV în aceste studii.[55,59,60] Un studiu cu 251 pacienți de sex feminin in tratament cu trastuzumab pentru neoplasm mamar HER-2 pozitiv incipient a raportat că 19% dintre pacienții care au dezvoltat disfuncție cardiacă pe parcursul tratamentului au avut valori inițiale ridicate ale troponinei I ultrasensibile (>80ng/L).[61] În plus, valori inițiale ridicate ale cTnI au reprezentat un factor predictiv pentru lipsa de recuperare în ciuda terapiei optimale pentru IC.[61] Aceste constantări au fost confirmate într-un studiu ulterior pe 533 de pacienți cu neoplasm mamar cărora li s-au efectuat măsurători seriate ale cTn înalt sensibile I și T în timpul tratamentului cu trastuzumab. [62] Valori inițiale crescute ale cTn (>40 ng/l și >14ng/l pentru hs-cTnI, respectiv hs-cTnT) au fost asociate cu un risc de patru ori mai mare de a dezvolta disfuncție de VS.[62] Cu toate acestea, având în vedere proporția ridicată de pacienți cu expunere anterioară la antracicline în ambele studii, aceste nivele crescute de cTn nu reprezintă o valoare inițială adevărată, ci valoarea anterioară expunerii la trastuzumab, dar post chimioterapie cu antracicline. Nu este clar dacă nivelul crescut al cTn înaintea tratamentului va fi predictiv pentru afectarea de VS la pacienții fără terapie oncologică anterioară sau pentru pacienții cu neoplasm mamar în tratament cu trastuzumab fără terapie anterioară cu antracicline.

Peptidele natriuretice sunt un alt biomarker potențial pentru stratificarea riscului CV. Mai multe studii au arătat rolul determinării inițiale al PN sau al modificărilor acestora pentru a prezice toxicitatea cardiovasculară asociată terapiei oncologice (TCV-ATO).[63–65] În cazul pacienților cu mielom multiplu (MM), determinarea PN pre tratament ar putea fi un marker predictiv pentru evenimente adverse CV ulterioare. La 109 pacienți cu recidivă de MM, valori ale BNP>100 pg/ml sau NT-proBNP>125>pg/ml înaintea inițierii terapiei cu carfilzomib au fost asociate cu un odds ratio de 10.8 pentru evenimente adverse CV ulterioare.[66] Prin urmare, determinarea inițială a PN este recomandată la pacienții cu risc înalt și foarte înalt și ar trebui să fie luată în considerare la pacienții cu risc scăzut sau moderat înaintea inițierii terapiei cu IP.

Valori inițiale crescute ale peptidelor funcționale (inclusiv NT-proBNP) și hs-cTnT au fost strâns legate de mortalitatea de orice cauză la 555 de pacienți cu diferite tipuri de tumori, sugerând că prezența afectării miocadice subclinice ar putea avea legătură directă cu preogresia bolii.[67] Cu toate acestea, în registrul CARDIOTOX (TOXicitate CARDIOvasculară indusă de terapia oncologică), la 855 de pacienți tratați cu o serie de tratamente oncologice, inclusiv radioterapie (RT), valori inițiale ridicate ale NT-proBNP și ale cTn nu au fost asociate cu dezvoltarea de DCATO (FEVS<40% sau IC clinic manifestă).[68]

De asemenea, există interes pentru alți biomarkeri noi pentr stratificarea riscului de TCV-ATO înainte de tratamentul oncologic; cu toate acestea, datele din literatură sunt limitate. Acești biomerkeri includ mieloperoxidaza, proteina C reactivă, galectina-3, matabolitii arginină-oxid nitric, factorul de diferențiere a creșterii-15, factor de creștere placentar, tirozin-kinaza-1 fms-like, acizii microribonucleici și imunoglobulina E.[60,69–71] În prezent, nu există dovezi care să susțină determinarea de rutină a acestor biomerkeri noi și sunt necesare mai multe cercetări.

Tabel 3 de recomandări - Recomandări pentru evaluarea biomarkerilor cardiaci înaintea inițierii terapiei cu potențial cardiotoxic.

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Determinarea inițială a valorilor PN[c] și/sau cTn[d] este recomandată la pacienții oncologici cu risc de DCATO dacă acești biomarkeri vor fi determinați pe parcursul terapiei pentru detectarea DCTAO.[e,53,55]	I	C

cTn, troponica cardiacă, DCATO, disfuncție cardiacă asociată terapiei oncologice, PN, peptide natriuretice.
[a] Clasă de recomandare.
[b] Nivel de evidență.
[c] PN includ peptidul natriuretic de tip B sau peptidul natriuretic tip-B azot terminal.
[d] cTn includ troponina I, troponina T sau cTnT înalt sensibilă.
[e] Recomandări specifice pentru determinarea inițială a biomarkerilor cardiaci la pacienții neoplazici cu risc scăzut, moderat, înalt sau foarte înalt de toxicitate cardiovasculară asociată terapiei oncologice sunt incluse în Secțiunea 5.

4.5. Imagistica cardiovasculară

Evaluarea imagistică cardiovasculară are un rol important în identificarea pacienților cu BCV subclinică și determinarea gradului de afectare cardiovasculară preexistentă înainte de luarea deciziilor privind terapia oncologică și servește drept referință pentru identificarea modificărilor în timpul tratamentului și monitorizarea pe termen lung.[12,54,72-74] Ecografia transtoracică (ETT) este metoda imagistică preferată pentru stratificarea inițială a deoarece furnizează informații privind evaluarea cantitativă a funcției VS și de ventricul drept (VD), dilatare cavitară, hipertrofie de VS, modificări de cinetică segmentare, disfuncție diastolică, cardiopatie valvulară, hipertensiune pulmonară, afectare pericardică și poate influența decizia terapeutică.[22,72] Sugestii pentru elementele evaluării ecocardiografice inițiale se regăsesc in *Figura 8*.

Definițiile actuale pentru DCATO se bazează pe reducerea FEVS și/sau modificări ale funcției de scurtare longitudinală globală (GLS) (Tabelul 3). Ecocardiografia tridimensională (3D) este metoda preferată pentru evaluarea FEVS și a volumelor cardiace.[54,75-79]

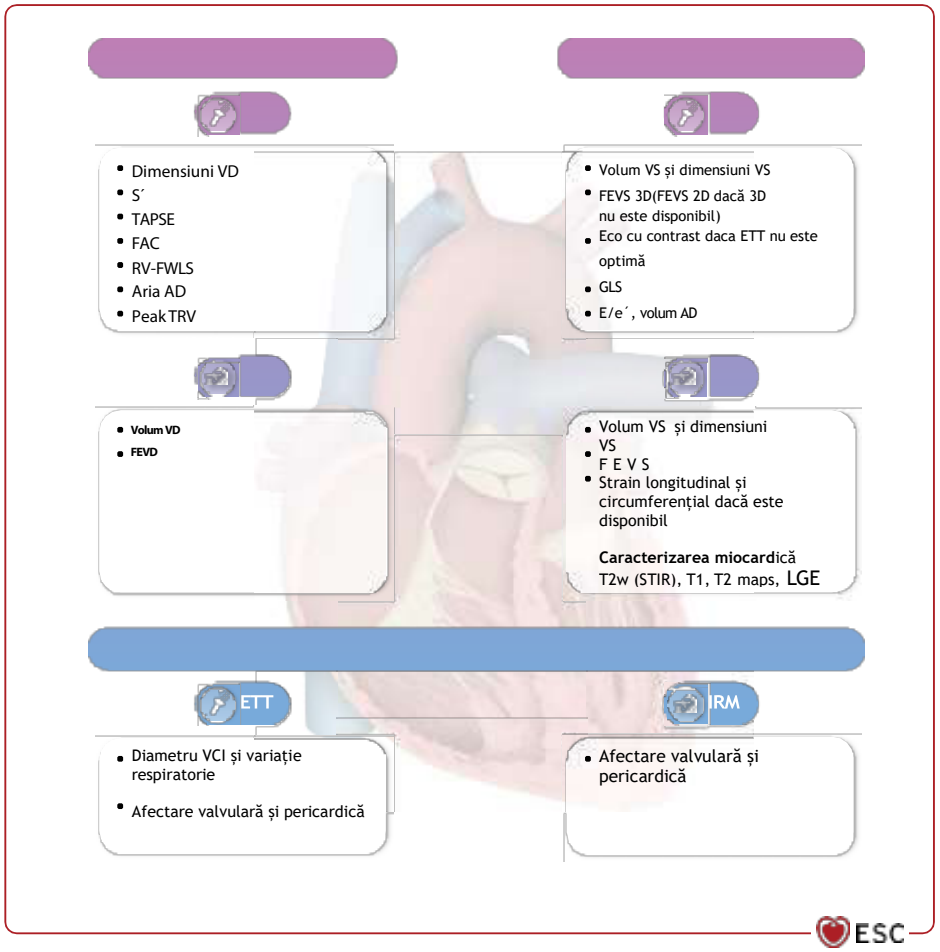

Figura 8. Parametrii recomandați de evaluare prin ecocardiografie transtoracică și imagistică prin rezonanță magnetică cardiacă la pacienții oncologici. 2D, bidimensional; 3D; tridimensional; TA, tensiunea arterială; IRM, imagistică prin rezonanță magnetică; E, velocitatea influxului mitral diastolic precoce obținut prin Doppler pulsat; e', velocitatea inelului mitral in diastolă precoce obținut prin Doppler tisular; FAC, modificarea fracționară a ariei; FWLS, scurtarea longitudinală a peretelui liber; GLS, scurtarea longitudinală globală; VCI, vena cavă inferioară; AS, atriu stâng; LGE, captare tardivă de gadolinium; VS, ventricul stâng; FEVS, fracție de ejecție a ventriculul stâng; AD, atriul drept; VD, ventriculul drept; FEVD, fracție de ejecție a ventriculului drept; S', velocitatea sistolică la nivelul inelului tricuspidian obținută prin Doppler tisular; STIR, short tau inversion recovery; TAPSE, excursia sistolică a planului inelului tricuspidian; ETT, ecografie transtoracică; TRV, velocitatea regurgitării tricuspidiene.
[a] Modificări ale tensiunii arteriale sistemice și ale umplerii pot influența măsurătorile funcției cardiace.

Dacă ecocardiografia 3D nu este fezabilă (de exemplu, *tracking* indisponibil sau slab), se recomandă metoda bidimensională (2D) Simpson biplan modificată[80,81]. La pacienții cu fereastră ETT suboptimală, ar trebui utilizați agenți de contrast ecografici pentru a îmbunătăți evaluarea funcției și a volumelor VS dacă două sau mai multe segmente VS nu sunt clar vizualizate.[82] Alternativ, la pacienții cu ferestre ecocardiografice de calitate slabă, ar trebui luat în considerare RM -ul cardiac, atunci când este disponibil(***Figura 8***).[14,72,83,84] Dacă ETT și RM cardiac sunt ambele indisponibile pentru evaluarea FEVS, imagistica nucleară cu achiziție multiplă (MUGA) poate fi luată în considerare ca a treia linie. Scanările MUGA trebuie evitate ori de câte ori este posibil din cauza expunerii la radiații și a incapacității de a obține alte informații importante (de exemplu, valvulopatii, PAP sau GLS).

Evaluarea inițiala a FEVS și a GLS se recomandă la toți pacienții la care se efectuează ETT înaintea inițierii tratamentului oncologic cardiotoxic pentru a stratifica riscul CTR-CVT și a identifica modificările semnificative pe parcursul tratamentului.[8,64] Modificări ale presarcinii apar frecvent în timpul chimioterapiei (de exemplu, creșterea volumului prin administrarea de fluide intravenoase [i.v.], scăderea volumului prin vărsături sau diaree, modificări ale tensiunii arteriale [TA] și a alurii ventriculare din cauza durerii sau stresului) și pot afecta volumele cardiace, cuantificarea FEVS și a GLS. Măsurare TA sistemice se recomandă la toate ETT de repaus deoarece poate influența evaluarea funcției cardiace și ar trebui notată pe buletinul ecografic. O FEVS inițială *borderline* (50–54%) sau redusă (< 50%) este un factor de risc pentru CTR-CVT viitoare la majoritatea terapiilor oncologice, în special la antracicline și trastuzumab.[12,24,74] Volumul telediastolic al VS indexat inițial poate fi un predicator al evenimentelor CV majore (IC simptomatică sau deces) în timpul terapiei cu antracicline la pacienții cu FEVS prezervată.[85]

O FEVS normală nu exclude CTRCD, iar parametrii de deformare miocardică pot detecta precoce disfuncție sistolică, cu fiabilitate suficientă. Determinarea GLS folosind speckle tracking se recomandă la baseline, folosind trei ferestre apicale, în special la pacienții cu risc moderat sau înalt. GLS-ul de la baseline poate prezice disfuncția VS.[89-94] la pacienții în tratament cu antracicline și/sau trastuzumab. Măsurarea strainului poate prezenta variații interobservator[95] și măsurarea seriata a GLS la fiecare pacient se recomandă a fi efectuată cu același aparat/software.

O modificare medie a GLS de 13,6% a prezis o scădere viitoare a FEVS cu o limită superioară de 95% a reducerii GLS de 15%.[93] Utilizarea limitei de 15% îmbunătățește specificitatea și, prin urmare, este pragul recomandat la monitorizarea GLS în timpul terapiei oncologice. Strain-ul global circumferential[96] a fost raportat ca o metodă de identificare a pacienților la risc de CTRCD, dar datele sunt pentru moment insuficiente pentru a recomanda utilizarea lui de rutină. Disfuncția diastolică la baseline poate fi asociată cu un risc mic de disfuncție sistolică ulterioară, în special în timpul terapiei cu antracicline și trastuzumab, deși dovezile nu sunt consistente.[97,98] Tomografia computerizată a toracelui (CT) sau RM-ul cardiac pot fi utile pentru a identifica BCV subclinică precum calcificări intracoronariene sau mase intracardiace în cadrul unor investigații imagistice de rutină disponibile, efectuate pentru stadializarea bolii oncologice.[99]

În cazul prevenției secundare sau la pacienți cu semne și simptome de BCV preexistentă, o evaluare atentă ar trebui începută cu ETT extensiv[73], atât pentru a obține o evaluare de baseline – ca în prevenția primară, cât și pentru a determina severitatea BCV preexistente. În cazul imaginilor ETT de calitate slabă sau neinterpratabile, sau daca se identifică o BCV specifică (de ex. cardiomiopatie hipertrofică), RM-ul cardiac ar trebui luat în considerare pentru evaluarea suplimentară a riscului.

Explorările imagistice funcționale pentru ischemie miocardică—incluzând ecocardiografia de stres, RM-ul cardiac de perfuzie sau imagistica nucleară de perfuzie miocardică ar trebui efectuate pentru a evalua ischemia la pacienții asimptomatici (angina stabilă, dispnee care limitează activitatea), dacă există suspiciunea de boală coronariană ischemică (BCI), în special înainte de utilizarea terapiilor oncologice asociate cu toxicitate vasculară (de ex., fluoro-pirmidine, iVEGF, regiunea de aglomerare a punctelor de ruptură-locusul oncogenei Abelson [BCR-ABL], inhibitorii de tirozinkinază [TKI]). Alternativ, la pacienții cu probabilitate pretest de boala coronariană ischemică redusa sau moderată, CCTA este o modalitate bună cu sensibilitate crescută pentru a exclude BCI obstructivă.[100,101]

General	Clasă[a]	Nivel[b]
Ecocardiografia este recomandată ca modalitate de primă linie pentru evaluarea funcției cardiace la pacienții oncologici.[4,12,54,94]	I	C
Ecocardiografia 3D este recomandată ca modalitate ecocardiografică de preferat pentru măsurarea FEVS.[77–79,89]	I	B
GLS se recomandă la toți pacienții oncologici la care se efectuează ecocardiografie, dacă este disponibil.[75,80,81,89,90,92,93,102,103]	I	C
RM-ul cardiac ar trebui luat în considerare pentru evaluarea funcției cardiace când ecocardiografia este indisponibilă sau non-diagnostică.[83,104,105]	IIa	C
MUGA poate fi luată în considerare când ETT e non-diagnostică și RM-ul cardiac e indisponibil.[106–108]	IIb	C
Imagistică cardiacă la baseline, înaintea terapiilor potențial cardiotoxice.[c]		
ETT extensivă la baseline se recomandă la toți pacienții oncologici cu risc înalt și foarte înalt de cardiotoxicitate cardiovasculară înainte de a începe tratamentul oncologic.[d,54]	I	C

3D, tridimensional; RM, rezonanță magnetică; CTR-CVT, toxicitate CV asociată terapiei oncologice (*cancer therapy related CV cardiotoxicity*); CV, cardiovascular; GLS, strain longitudinal global; FEVS, fracție de ejecție a ventriculului stâng; MUGA, scanare prin achiziție multiplă *(multigated acquisition nuclear imaging*); ETT, ecocardiografie transtoracică.

[a]Clasă de recomandare.

[b]Nivel de evidentă

[c]Recomandări specifice pentru imagistică CV la baseline la pacienții oncologici la risc scăzut sau moderat de CTR-CVT sunt incluse în *Sectiunea 5*.

[d]Exceptând pacienții asimptomatici care vor efectua terapia BCR-ABL (regiunea de aglomerare a punctelor de ruptură-locusul oncogenei Abelson), la care ETT la baseline ar trebui luată în considerare.(vezi *Figura 7* și *Secțiunea 5.5.5*).

4.6. Evaluarea fitness-ului cardiopulmonar

Testul de efort cardiopulmonar (TECP) evaluează capacitatea integrativă a sistemului CV de a transporta oxigen și suport energetic către mușchii scheletici în timpul exercițiului fizic,[109] descris ca fitness cardiorespirator (CRF). TECP poate așadar sa ofere o evaluare mai globală a sănătății CV decât instrumentele organ-specifice. CRF-ul derivat din TECP – de obicei măsurat ca rata maximă a consumului de oxigen[110,111] sau a echivalenților metabolici[111,112] în timpul

© ESC 2022

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

exercițiului fizic, este unul dintre cei mai buni predictor ai sănătății cardiovasculare și longevității[113,114], și îmbunătățește stratificarea riscului.[115-121] Dovezile pentru efectuearea TECP înaintea unui tratament sunt limitate la stratificarea riscului preoperator în special la pacienții cu neolplasm pulmonar[122], de colon[123], sau rectal[124]. Nu se cunoaște dacă TECP efetuat înaintea terapiilor oncologice are rol prognostic pentru evenimentele CV viitoare.

4.7. Evaluarea riscului cardiovascular înaintea chirurgiei oncologice

Chirurgia oncologică rămâne modalitatea de tratament primară pentru multe tipuri de cancer. Echipele de cardio-oncologie ar trebui să fie implicate în stratificarea riscului CV preoperator pentru identificarea, oferirea unui management adecvat și monitorizarea potențialilor factori de risc.[5]

La pacienții supuși unei intervenții chirurgicale oncologice, complicațiile cardiace perioperatorii sunt determinate de factorii de risc legați de pacient, tipul tumorii, terapiile oncologice concomitente și riscul chirurgical anticipat. Pentru a asigura o intervenție chirurgicală oncologică sigură, consultațiile interdisciplinare ar trebui să fie îndreptate către: (1) pacienți cu BCV preexistentă severă sau simptomatică; (2) pacienți cu risc de toxicitate CV înalt și foarte înalt, conform instrumentelor de evaluare a riscului la baseline HFA-ICOS[12] când este planificat un tratament adjuvant (post-chirurgical) al cancerului; și (3) pacienți la care s-a efecutat terapie oncologică neoadjuvantă (înainte de operație) care este potențial cardiotoxică. Evaluarea clinică preoperatorie nu trebuie să întârzie intervenția chirurgicală. Testele complementare necesare pentru pacienții incluși în grupele 1 și 2 trebuie să fie ghidate de Ghidurile ESC.[125] Cu toate acestea, la pacienții din grupul 3, evaluarea preoperatorie ar trebui să vizeze confirmarea faptului că nu au avut loc evenimente relevante în timpul monitorizării CV (*Secțiunea 5*). *Tabelul 6* rezumă factorii care ar putea influența riscul perioperator în timpul intervenției chirurgicale oncologice.

4.8. Testarea genetică

Studiile de asociere genetică pe gene candidate și la nivelul întregului genom au dus la identificarea a 40 de gene candidate și polimorfisme de un singur nucleotid asociate cu disfuncția cardiacă indusă de antracicline.[37,126-128] Trebuie remarcat faptul că, odată cu apariția imunoterapiilor, genele liniei germinale ar putea să nu fie singurele care determină predispoziții genetice la CTR-CVT. Un studiu al pacienților cu miocardită asociată ICI a arătat că populațiile selective de celule T clonale care infiltrau miocardul erau identice cu cele prezente în tumori și în mușchii scheletici, iar studii de secvențiere a acidului ribonucleic au arătat expresia unor gene specifice cardiace în tumoră, ridicând posibilitatea intrigantă că mutațiile somatice ale tumorii în sine[129] ar putea contribui la CTR-CVT. Este prezentată o listă a variantelor genetice asociate cu BCV în timpul terapiei oncologice (Date suplimentare, Tabel S9) ce a fost revizuită recent.[38] Utilizarea de rutină a testelor genetice pentru evaluarea riscului CTR-CVT înainte de inițierea terapiei oncologice nu este recomandată în prezent. În viitor, o abordare genetică personalizată poate ajuta la definirea susceptibilității individuale la BCV a pacienților oncologici; sunt necesare studii suplimentare.

5. Prevenirea și monitorizarea complicațiilor cardiovasculare în timpul terapiei oncologice

5.1. Principii generale

Riscul de CTR-CVT poate varia în funcție de tipul și stadiul cancerului, medicamentele oncologice și dozele lor, și comorbiditățile asociate. Anumite combinații terapeutice (medicament-medicament sau medicament-iradiere) pot avea un efect sinergic toxic asupra cordului, posibil în funcție de asocierea temporală a acestor terapii (secvențial sau concomitent) și de comorbiditățile preexistente. Fiziopatologia CTR-CVT nu reprezintă scopul acestui ghid și este revizuită pe larg în manualul ESC CardioMed.[130]

BCV și cancerul au factori de risc comuni modificabili și nemodificabili *Figure 3*).[4,131,132] Primul pas este reprezentat de optimizarea stilului de viață - renunțarea la fumat, limitarea consumului de alcool la maximum 100 g pe săptămână și menținerea unei activități fizice adecvate.[30] Recomandarea exercițiilor fizice pare a fi un tratament promițător pentru

Tabelul 6 Factori care ar putea influența riscul perioperator în chirurgia oncologică și strategii preventive

	Factori care ar putea influența riscul perioperator în chirurgia oncologică	Strategii preventive
Factori legați de pacient	• Factori de risc legați de stilul de viață: fumatul, obezitatea, sedentarismul • FRCV slab controlați: hipertensiune arterială, DZ • BCV preexistentă, inclusiv CTR-CVT • Medicamente cardiologice care cresc riscul de sângerare perioperatorie (de exemplu, antiplachetare și anticoagulante) • Istoricul de malignitate primară • Tipul, stadiul și locația malignității actuale	• Managementul optim al FRCV li BCV (*Secțiunea 5*) • Optimizarea strategiilor de prevenție a TEV și TEA (*Secțiunea 6*)
Terapie oncologică neoadjuvantă	• Terapie oncologică neoadjuvantă cardiotoxică (vezi *Secțiunean 5*; în special chimioterapia cu antracicline și/sau trastuzumab, ICI, fluoropyrimidine și RT toracică) • Terapiile oncologice care cresc riscul de sângerare perioperatorie (de ex, iVEGF, inhibitori BTK) • Trombocitopenia indusă de tratamentul oncologic	• Asigurarea monitorizării CV optime în terapia neoadjuvantă (*Secțiunea 5*) • Optimizarea strategiilor de prevenție a TEV și TEA (*Secțiunea 6*)

TEA, trombembolism arterial; BTK, tirozin kinaza Bruton; CTR-CVT, toxicitate cardiovasculară indusă de terapia oncologică CV, cardiovascular; BCV, boală cardiovasculară; FRCV, factori de risc cardiovascular; DZ, diabet zaharat; ICI, inhibitori ai punctului de control imunitar; RT, radioterapie; iVEGF, inhibitori ai factorului de creștere al endoteliului vascular; TEV, trombembolism venos.

© ESC 2022

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

a contracara efectele adverse ale tratamentului oncologic și tipuri diferite de tratament pot fi prescrise în funcție de caracteristicile individuale ale pacientului[133]. Un stil de viață sănătos reduce riscul de cancer, BCV și tranziția de la neoplazie diagnosticată la BCV ulterioară.[134,135]

CRF-ul slab este asociat cu o prevalență mai mare a CTR-CVT acute și cronice, iar exercițiul fizic are un impact pozitiv asupra CRF în timpul chimioterapiei, deși într-o meta-analiză recentă, eficiența exercițiului fizic în a preveni CTRCD este neclară[136,137]. FRCV trebuie corectați prin tratamentul intensiv al hipertensiunii arteriale[138],

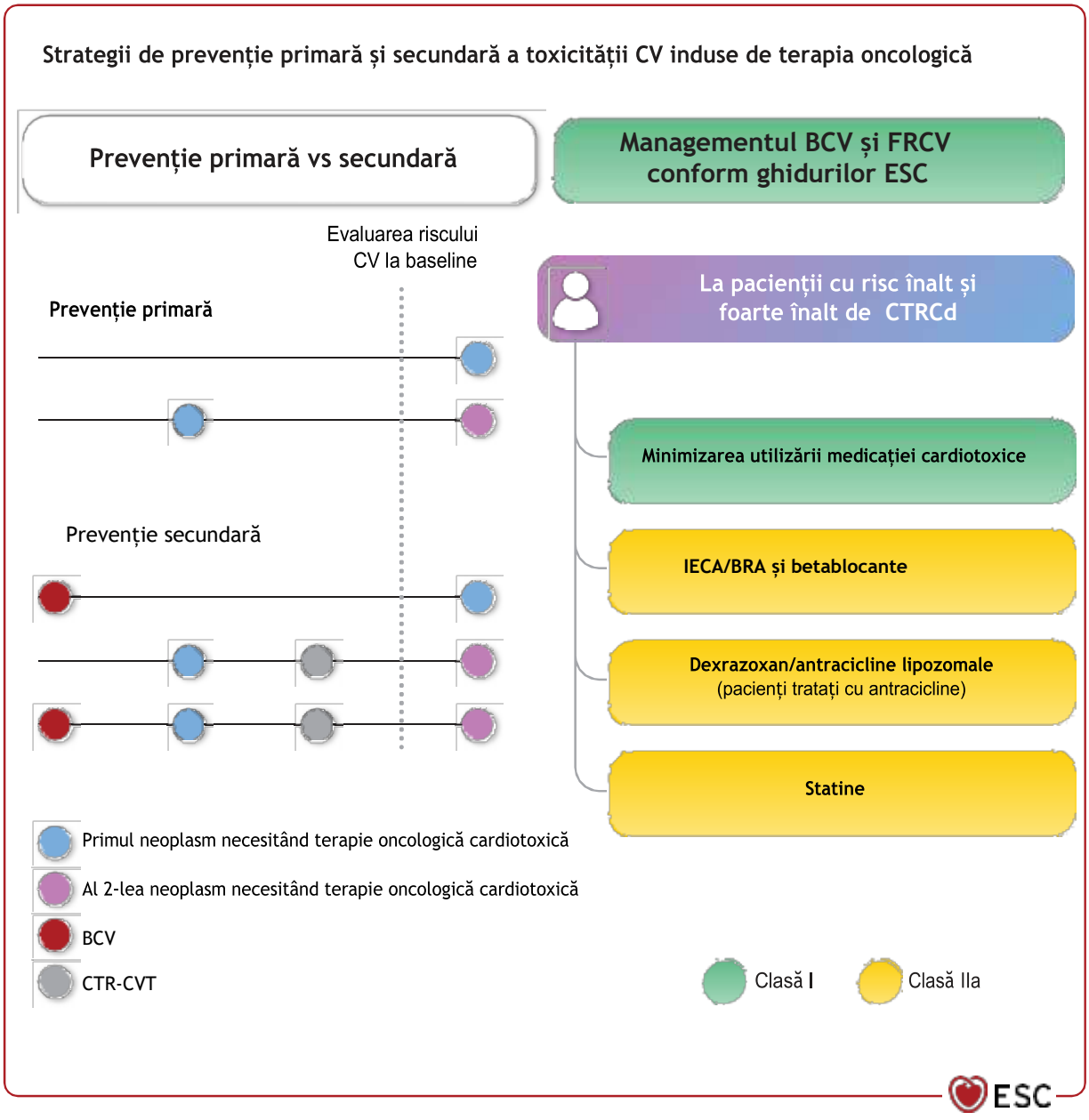

Figura 9 Prevenția primară și secundară acardiotoxicității cardiovasculare induse de terapia oncologică. IECA, inhibitor al enzimei de conversie al angiotensinei; BRA- blocanți ai receptorilor angiotensinei; CV, cardiovascular; BCV, boală cardiovasculară ; FRCV, factori de risc cardiovascular; CTR-CVT, toxicitate cardiovasculară indusă de terapia oncologică (*cancer therapy-related cardiovascular toxicity*); CTRCD, disfuncție cardiac indusă de terapia oncologică; ESC, Societatea Europeană de Cardiologie.[12] ***Panoul din stânga*** prezintă exemple de cinci strategii diferite de prevenție primară sau secundară bazate pe istoricul de BCV preexistentă sau/și de CTR-CVT anterioară. ***Panoul din dreapta*** descrie strategii generale pentru a atenua riscul CTR-CVT la pacienții cu risc înalt și foarte înalt de CTRCD.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

DZ[139] și dislipidemiei,[140] iar BCV preexistente și comorbiditățile modificabile ar trebui manageriate conform ghidului ESC 2021 despre prevenția BCV în practica clinică (*Figura 9*).[19]

De asemenea, trebuie acordată o atenție deosebită polimedicației frecvent întâlnite la pacienții oncologici, reducând utilizarea medicamentelor care pot interfera cu terapiile oncologice la cele esențiale și monitorizându-le activ efectele adverse CV și interacțiunile medicamentoase. [141]Dezechilibrele electrolitice, cum ar fi hipopotasemia și hipomagnezemia, trebuie corectate. Planul de management al riscului CV ar trebui să fie împărtășit echipei de medici oncologi, medicului de familie și pacientului pentru a coordona strategiile de tratament.

5.2. Strategii de prevenție primară

Prevenția primară a CTR-CVT urmărește să evite sau să minimizeze dezvoltarea afecțiunilor CV datorate terapiei oncologice la pacienții fără BCV[12,142] și necesită o dezbatere în echipă multidisciplinară (MDT) între medicii oncologi și cardiologi pentru pacienții oncologici complecși cu multiple comorbidități.[4,21,22,43,143,144]

5.2.1. Prevenția primară a toxicității cardiovasculare asociată terapiei oncologice la pacienții în chimioterapie cu antracicline

Terapiile neurohormonale în timpul chimioterapiei cu antracicline (cu sau fără tratament ulterior cu trastuzumab) au redus riscul de scădere semnificativă a FEVS pe parcursul *follow-up-ului* în câteva studii mici randomizate controlate (RCT) (Date suplimentare, *Tabel S10*).[145-154] Meta-analize recente, incluzând pacienți oncologici tratați cu chimioterapie cu antraciclină și terapii țintite HER2, au raportat că blocanții sistemului renină-angiotensină-aldosteron, beta-blocantele și antagoniștii receptorilor mineralo-corticoizi au un beneficiu semnificativ în prevenirea reducerii FEVS, dar nu există diferențe statistice în incidența IC manifeste sau a altor rezultate clinice(date suplimentare, *Tabelul S11*).[155-160] Acest lucru se poate datora, în parte, faptului că majoritatea studiilor au inclus pacienți cu un risc inițial scăzut de CTRCD și, prin urmare, sunt necesare RCT mai ample în populații cu risc ridicat.

Din perspectivă oncologică, unele strategii care au fost investigate includ gestionarea toxicității legate de antracicline prin ajustarea timpului de perfuzare și a intensității dozei.[161] Dexrazoxanul și antraciclinele lipozomale sunt în prezent aprobate la pacienții cu risc înalt și foarte înalt de CTRCD sau care au primit deja doze cumulate mari de antracicline.[158,162-167] Dexrazoxanul are efect protector împotriva CTRCD indusă de antracicline. În prezent, dexrazoxanul este aprobat oficial la pacienții adulți cu neoplasm de sân avansat sau metastatic, care au primit deja o doză cumulată minimă de antraciclină de 300 mg/m2 de doxorubicină sau echivalent (*Tabelul 5; date suplimentare, tabelul S12*).[163] În practica clinică, perfuzia cu dexrazoxan (raportul de dozare dexrazoxan/doxorubicină este de 10/1; de exemplu, 500 mg/m2 dexrazoxan per 50 mg/m2 doxorubicină) ar trebui luată în considerare (cu cel puțin 30 de minute înainte de fiecare ciclu de antraciclină) la pacienții oncologici adulți programați să primească o doză cumulativă crescută de antracicline pentru tratamentul curativ și la pacienții cu risc de CTRCD înalt și foarte înalt (inclusiv cei cu insuficiență cardiacă preexistentă sau cu valori ale FEVS la limita inferioară a intervalului de normalitate sau scăzute) la care chimioterapia cu antracicline este considerată esențială.[163]

Doxorubicina lipozomală pegilată și nepegilată[164,165,168] modifică farmacocinetica și distribuția tisulară fără a compromite eficacitatea antitumorală. Doxorubicina lipozomală pegilată și nepegilată este aprobată pentru cancerul de sân metastatic, iar doxorubicina lipozomală pegilată este, de asemenea, aprobată pentru cancerul ovarian avansat, sindromul de deficiență imună dobândită asociat sarcomului Kaposi și MM. Într-o meta-analiză recentă a 19 studii, atât în contextul adjuvant, cât și în cel metastatic, doxorubicina lipozomală a fost raportată a fi mai puțin cardiotoxică decât doxorubicina convențională[165]. Danorubicina lipozomală este de asemenea disponibilă pentru pacienții cu leucemie acută în locul danorubicieni, când este prezentă disfuncție de VS preexistentă.[164,165]

5.2.2. Prevenția primară și toxicitatea cardiovasculară indusă de radiații

Prevenția primară a afectării sistemului CV indusă de radioterapie depinde de progresele tehnologice care permit o direcționare optimizată a administrării RT, menținând sau sporind astfel eficacitatea oncologică și reducând în același timp CTR-CVT[169,170]. Tehnicile moderne încearcă să minimizeze doza medie cardiacă (MHD), fie prin modelarea distribuției dozei (RT modulată în intensitate), fie prin utilizarea managementului respirator (*gating sau breath-hold)*.[171,172] Terapia cu protoni oferă posibilitatea de a reduce suplimentar expunerea organelor sănătoase din vecinătate[173]. Cu toate acestea, evitarea completă a cordului nu este întotdeauna posibilă din cauza proximității tumorii (de exemplu, tumori pulmonare centrale, limfoame mediastinale, iradierea lanțului mamar intern în cancerul de sân). La pacienții la care RT are doar un rol de consolidare și riscul de afectare CV indusă de RT este foarte mare (de exemplu, din cauza factorilor de risc inițiali), este necesară o MDT pentru a lua în considerare raportul risc/beneficiu al RT[171,174].

Nu există terapii medicale dovedite pentru a preveni toxicitatea CV indusă de RT. O componentă a toxicității CV induse de RT este accelerarea BCI preexistentă și, prin urmare, se recomandă un control strict al FRCV.

Tabel de recomandări 5 — Recomandări pentru prevenția primară a toxicității cardiovasculare induse de terapia oncologică

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Managementul FRCV conform ghidului ESC 2021 de Prevenție a BCV în practica clinică se recomandă înainte[c], în timpul și după terapia oncologică.[19]	I	C
Dexrazoxanul ar trebui luat în considerare la pacienții adulți cu risc înalt și foarte înalt de toxicitate CV la care este indicată chimioterapia cu antracicline.[d,158]	IIa	B
Antraciclinele lipozomale ar trebui luate în pacienții adulți cu risc înalt și foarte înalt de toxicitate CV la care este indicată chimioterapia cu antracicline.[e,164,165,168]	IIa	B

Continuat

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

IECA sau BRA și betablocantele recomandate pentru IC[f] ar trebui luate în considerare pentru prevenția primară la pacienții cu risc înalt și foarte înalt în tratament cu antracicline și/sau anti-HER2.[145,150,155–157,159,160,175]	IIa	B
IECA sau BRA și betablocantele recomandate pentru IC[f] ar trebui luate în considerare pentru prevenția primară la pacienții cu risc înalt și foarte înalt care primesc terapii oncologice țintite ce ar putea cauza IC.[g]	IIa	C
Statinele ar trebui luate în considerare pentru prevenția primară la pacienții oncologici la risc înalt sau foarte înalt de toxicitate CV.[h,149,176–185]	IIa	B

© ESC 2022

IECA, inhibitor de enzimă de conversie al angiotensinei; BRA, blocant al receptorilor angiotensinei; CV, cardiovascular; BCV, boală CV; FRCV, factori de risc CV; ESC, Societatea Europeana de Cardiologie (*European Society of Cardiology*); HER2, receptorul 2 al factorului uman de creștere epidemrică; IC, insuficiență cardiacă; HFA, Asociație de Insuficiență cardiacă; ICOS, Societatea Internațională de Cardio-Oncologie (*International Cardio-Oncology Society*); MEK, kinaza reglată de semnal extracellular activate de mitogeni; PI, inhibitori de proteazom; RAF, fibrosarcoma rapid progresiv; iVEGF, inhibitor al factorului de creștere vascular endotelial.

[a]Clasă de recomandare.

[b]Nivel de evidență.

[c]Fără a întârzia tratamentul oncologic.

[d]Conform definiției Agenției Europene a Medicamentului: 350 mg/m^2 doxorubicină sau echivalent; conform Administrației pentru Medicamente și Alimente - *Food and Drug Administration* din Statele Unite: ≥300 mg/m2 doxorubicia sau echivalent.

[e]vezi *Secțiunea 5.2.1* pentru tipuri specifice de doxorubicină lipozomală și malignități

[f]Carvedilol (betablocantul de preferat pentru protecția CV dacă nu există contraindicații),[186] bisoprolol, metoprolol succinatcu eliberare controlată/prelungită și nebivolol.

[g]iVEGF și bevacizumab, inhibitorii RAF, inhibitorii MEK, PI, dasatinib, ponatinib, osimertinib.

[h]Conform instrumentelor de evaluare a riscului HFA-ICOS (*Secțiunea 4.1*; *Tabelul 4*).

5.3. Strategiile de prevenție secundară

Prevenția secundară se referă la intervenția terapeutică medicamentoasă la pacienții cu BCV preexistente, inclusiv CTR-CVT anterioară și noi CTR-CVT apărute în timpul terapiei oncologice. BCV și comorbiditățile ar trebui tratate optim înainte și în timpul terapiilor oncologice, așa cum s-a discutat în secțiunile anterioare. Evaluările clinice regulate, examenele fizice și investigațiile CV (inclusiv ECG cu 12 derivații, ETT și biomarkeri cardiaci) sunt recomandate la pacienții cărora li se administrează terapii oncologice specifice cardiotoxice, cu frecvența supravegherii ghidată de riscul de bază și de apariția noilor CTR-CVT.[5,12,33,53,54,187–190]

Tabel de recomandări 6 — Recomandări pentru prevenția secundară a toxicității cardiovasculare induse de terapia oncologică

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Management-ul BCV conform ghidurilor ESC se recomandă înainte,[c] în timpul și după terapia oncologică.	I	C

© ESC 2022

BCV, boala cardiovasculară; ESC, Societatea Europeană de Cardiologie (*European Society of Cardiology*).

[a]Clasă de recomandare.

[b]Nivel de evidență.

[c]Fără a întârzia tratamentul oncologic.

5.4 Monitorizarea cardiovasculară în timpul terapiei oncologice

Se recomandă o evaluare clinică atentă și un examen fizic în timpul tratamentului oncologic pentru a detecta semnele și simptomele precoce ale CTR-CVT. Monitorizarea ECG este necesară la pacienții cu risc de aritmii cardiace conform protocoalelor specifice ale medicamentelor.

5.4.1. Biomarkeri cardiaci serici

În timpul terapiei oncologice, NP și cTn ar trebui utilizate pentru screening-ul și diagnosticul CTRCD și pot servi, de asemenea, la ghidarea terapiei[55,63,191–194]. Eliberarea de cTn și NP diferă între tratamentele oncologice diferite. Prin urmare, o creștere a nivelului biomarkerului ar trebui interpretată în contextul clinic al pacientului (momentul de tratament oncologic și comorbiditățile). Este important de luat în considerare că limitele general acceptate și valorile de referință ale biomarkerilor CV nu au fost stabilite pentru pacienții oncologici sau pentru cei care primesc terapie oncologică. În plus, nivelurile de NP și cTn pot diferi în funcție de laboratoarele locale și pot fi modificate de mulți factori, inclusiv vârsta, sexul, funcția renală, obezitatea, infecțiile și comorbiditățile cum ar fi FA și embolia pulmonară (EP).[53,63,195–197]

5.4.1. Imagistica cardiacă

Imagistica cardiac joacă un rol foarte important în luarea unor decizii clinic la pacientul oncologic.[72,198] Tehnicile de imagistică avansată — în special ecocardiografia și RM-ul cardiac — facilitează diagnosticul precoce și gestionarea CTR-CVT[22,54,94]. Frecvența moni-torizării imagistice cardiace în timpul terapiei trebuie adaptată în funcție de riscul inițial estimat[12] și de manifestarea CTR-CVT anticipată[54].Tehnica de imagistică cardiacă utilizată ar trebui să se bazeze pe expertiza și disponibilitatea locală, și este recomandată utilizarea aceleiași modalități imagistice (ETT-3D, ETT-2D sau RM-ul cardiac) pe parcursul întregului tratament pentru a scădea variabilitatea intertehnică[94,199,200]. Imagistica cardiacă ar trebui să fie efectuată în orice moment dacă pacienții care primesc terapii cardiotoxice prezintă noi simptome cardiace. Noile definiții ale CTRCD sunt prezentate în *Secțiunea 3*.[1] Identificarea precoce a CTRCD asimptomatică permite clinicienilor să inițieze medicația cardioprotectoare înainte de a exista un declin semni-ficativ al FEVS, care poate fi sau nu reversibil și, de asemenea, scade riscul de întrerupere a terapiei oncologice, care ar putea altfel afecta supraviețuirea pacienților.[22,43,72,94] Pentru diagnosticul și gestionarea CTRCD asimptomatică în timpul tratamentului oncologic , ETT — inclusiv evaluarea FEVS-3D și GLS — este tehnica preferată pentru a detecta și a confirma disfuncția cardiacă[72,83,93,102]. Evaluarea GLS este deosebit de importantă la pacienții cu FEVS la limita inferioară a intervalului de normalitate pentru a confirma sau infirma afectare miocardică asimptomatică.[201] Este recomandată utilizarea aceluiași tip de aparat ecografic/software (același furnizor) pentru a analiza GLS în timpul trata-mentului oncologic pentru a compara cu exactitate valorile în timp.[73] Prin urmare, o modificare relativă a GLS a fost sugerată ca instrument ideal pentru a identifica CTRCD ușoară

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

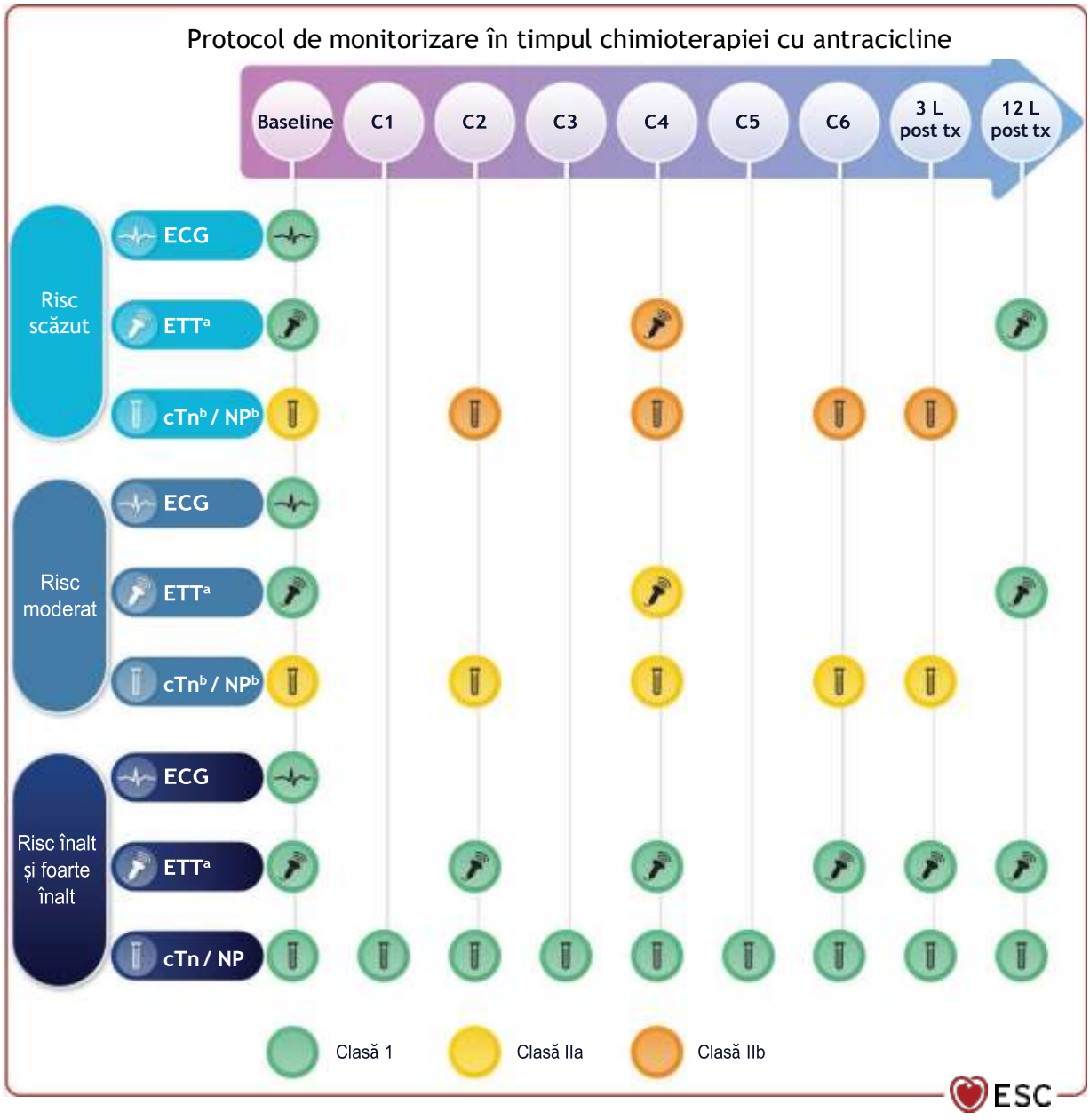

Figura 10 Monitorizarea cardiotoxicității cardiovasculare la pacienții care primesc chimioterapie cu antracicline. cTn, troponină cardiacă C, ciclu de chimioterapie; ECG, electrocardiogramă; L, luni; NP, peptide natriuretice; ETT, ecocardiografie transtoracică; tx, tratament. Dozarea biomarkerilor și evaluarea ETT ar trebui în mod ideal efectuate înainte de fiecare ciclu de antracicline corespunzător (C1-C6)). [a]Rezonanța magnetică cardiacă ar trebui luată în considerare pentru evaluarea funcției cardiace atunci când ETT este indisponibilă sau non-diagnostică. La pacienții cu risc moderat, ETT ar trebui luată în considerare dupa o doză cumulativă ≥250 mg/m de doxorubicină sau echivalent. La pacienții cu risc scăzut, ETT poate fi luată în considerare dupa o doză cumulativă ≥250 mg/m de doxorubicină sau echivalent. Măsurarea NP și/sau cTn se recomandă la toți pacienții oncologici dacă acești biomarkeri urmează a fi folosiți pe parcursul monitorizării tratamentului.. Monitorizarea cTn și NP la fiecare două cicluri pe parcursul chimioterapiei cu antracicline și la 3 luni după încheierea ei poate fi luată în considerare la pacienții cu risc scăzut (Clasă IIb, Nivel C). Monitorizarea cTn și NP la fiecare două cicluri pe parcursul chimioterapiei cu antracicline și la 3 luni după încheierea ei trebuie luată în considerare la pacienții cu risc moderat și la cei cu rsic scăzut care primesc o doza cumulativă ≥250 mg/m^2 doxorubicină sau echivalent (Clasă IIa,Nivel C).

asimptomatică[1,4,94]. În literatura au fost luate în considerare diferite limite în ultimii ani[93,202,203]. În prezent, o scădere relativă a GLS de 0,15% în comparație cu valoarea de bază este pragul recomandat, deoarece reflectă limita superioară de 95% în meta-analiza GLS pentru a prezice o viitoare reducere semnificativă a FEVS. [93] Utilizarea pragului de 15% va maximiza specificitatea, va minimiza supradiagnosticul CTRCD și va ghida medicația cardioprotectoare[1,4,93].

La pacienții cu imagine ETT de calitate slabă sau când ETT e non-diagnostică, RM-ul cardiac ar trebui luat în considerare, inclusiv RM-ul cardiac *fast strain-encoded* atunci când este disponibil.105,204–206 MUGA poate fi considerată o investigație de a treia linie.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

5.5. Protocoale de monitorizare a toxicității cardiovasculare determinate de chimioterapie

5.5.1. Chimioterapia cu antracicline

CTRCD indus de antracicline este un proces cumulativ și dependent de doză, cu debut variabil, care se poate prezenta ca CTRCD asimptomatică sau simtomatică.[4]

Figura 10 rezumă protocolul de monitorizare recomandat în timpul terapiei cu antraciclin în funcție de riscul de CTRCD inițial (*Tabelul 4*). Evaluarea clinică combinată cu biomarkeri cardiaci (cTn și NP) și TTE (inclusiv 3D-FEVS și GLS atunci când sunt disponibile) poate identifica atât CTRCD simptomatică cât și asimptomatică, cu o valoare predictivă negativă rezonabilă. Acest subiect a fost analizat pe larg în două declarații recente HFA.[53,54] Clasificarea pacienților pe baza riscului lor de toxicitate CV indusă de antracicline a permis implementarea timpurie a strategiilor preventive personalizate. (*Section 5.2.1*).[14] Pacienții cu BCV preexistente trebuie tratați cu medicație bazată pe ghidurile in vigoare.[14,19,207]

Recomandări Tabelul 7 — **Recomandări pentru evaluarea riscului initial si monitorizarea în timpul chimioterapiei cu antracicline și în primele 12 luni după terapie**

Recomandări	Class[a]	Level[b]
TTE		
La toți pacienții cu cancer înaintea inițierii chimioterapiei cu antracicline se recoamndă efectuarea unei ecocardiografii[c].[12,24,208-210]	I	B
La toți adulții care primesc chimioterapie cu antracicline, se recomandă efectuarea unei ecografiii cardiace în decurs de 12 luni de la finalizarea tratamentului.[208]	I	B
La pacienții cu risc mare și foarte mare, ecocardiografia este recomandată la fiecare două cicluri și în decurs de 3 luni după terminarea tratamentului.[24,208-210]	I	C
La pacienții cu risc moderat, trebuie luată în considerare ecocardiografia suplimentară după o doză cumulată de ≥250 mg/m2 de doxorubicină sau echivalent.[7]	IIa	C
La pacienții cu risc scăzut, ecocardiografia suplimentară poate fi luată în considerare după o doză cumulată de ≥250 mg/m2 de doxorubicină sau echivalent.[7]	IIb	C
Biomarkerii cardiac		
Măsurarea inițială a BNP și cTn este recomandată la pacienții cu risc ridicat și foarte ridicat înainte de inițierea chimioterapiei cu antracicline.[55,65,211]	I	B
Măsurarea inițială a BNP și cTn trebuie luată în considerare la pacienții cu risc scăzut sau moderat înainte de chimioterapia cu antracicline.[211]	IIa	C
Monitorizarea cTn și BNP înainte de fiecare ciclu cu antracicline și la 3 și 12 luni după terminarea terapiei este recomandată la pacienții cu risc mare și foarte mare.[55,175,211]	I	B
Monitorizarea cTn și BNP la fiecare două cicluri în timpul chimioterapiei cu antracicline și în decurs de 3 luni după terminarea terapiei trebuie luată în considerare la pacienții cu risc moderat și la pacienții cu risc scăzut care primesc o doză cumulată de ≥250 mg/m2 de doxorubicină sau echivalent..[55,59,212,213]	IIa	C
Monitorizarea cTn și BNP la fiecare două cicluri în timpul chimioterapiei cu antracicline și în decurs de 3 luni după terminarea terapiei poate fi luată în considerare la pacienții cu risc scăzut.[55,59,212,213]	IIb	C

cTn, troponină ; NP, peptide natriuretice; TTE, ecografie transtoracică.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.
[c]Dacă ecocadiografia este indisponibilă sau non-diagnostică, urmați recomandările generale privind modalitățile de imagistică cardiacă (vezi *Secțiune 4.5*).

5.5.2. Chimioterapia anti-HER2

Terapiile țintite HER2 sunt o parte crucială a tratamentului pacienților cu BC invaziv HER2-pozitiv atât în situații precoce, cât și metastatice. În condiții neoadjuvante și/sau adjuvante, medicamentele aprobate în prezent sunt trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine și neratinib. În situații metastatice, trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine, tucatinib și trastuzumab deruxtecan sunt aprobate în prezent[214-216]. Trastuzumab poate fi utilizat și la pacienții cu adenocarcinoame gastrice metastatice cu expresie HER2, în combinație cu chimioterapie pe bază de platină și fie capecitabină, fie 5-flouracil(5-FU). Este recunoscut faptul că terapiile anti-HER2 pot duce la LVD la până la 15-20% dintre pacienți și la IC evidentă dacă supravegherea nu este făcută sau la pacienții cu risc ridicat și foarte ridicat.[217-220] Monitorizarea funcției VS bazată pe FEVS și GLS este recomandată înainte și la fiecare 3 luni în timpul tratamentului cu terapii țintite HER2 (Figura 11).[12] Cu toate acestea, acest algoritm unic nu a fost testat la pacienții cu risc scăzut sau ridicat și se recomandă o frecvență crescută de evaluare (în funcție de disponibilitatea locală) la pacienții cu risc ridicat.

Utilizarea biomarkerilor serici cardiaci pentru a identifica CTRCD este mai puțin bine definită în timpul tratamentelor anti-HER2[217]. Măsurarea cTn la pacienții BC după chimioterapie pe bază de antracicline, dar înainte de trastuzumab, trebuie luată în considerare, deoarece o cTn crescută identifică pacienții cu risc mai mare de CTRCD indusă de trastuzumab. Măsurarea seriată a NP a fost mai sensibilă decât cTn la prezicerea deprimării ulterioare ale FEVS în timpul tratamentului cu trastuzumab.[74]

© ESC 2022

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

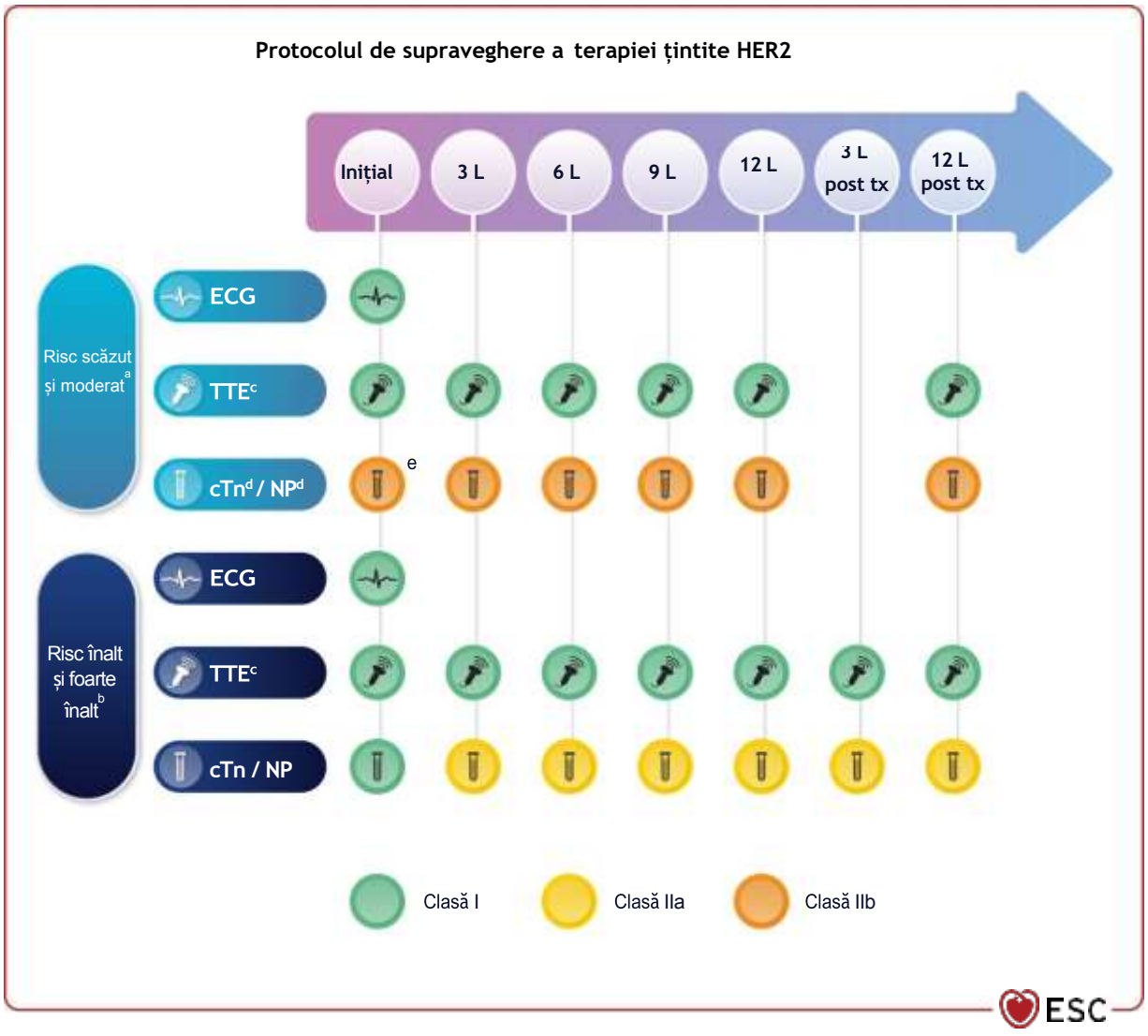

Figura 11 Monitorizarea toxicității cardiovasculare la pacienții cărora li se administrează terapii țintite pe receptorii epidermici umani 2. cTn, troponina cardiacă; CV, cardiovascular; EBC, cancer mamar precoce; ECG, electrocardiogramă; HER2, receptorul epidermic uman 2; L, luni; NP, peptide natriuretice; TTE, ecocardiografie transtoracică; tx, tratament. Acest protocol se referă la monitorizarea toxicității CV la pacienții care primesc terapii țintite neoadjuvante sau adjuvante anti-HER2 pentru boala non-metastatică sau în primul an de boală metastatică. Evaluarea biomarkerului ar trebui, în mod ideal, să fie efectuată înainte de ciclul corespunzător de trastuzumab. TTE trebuie efectuat în săptămâna 2 sau 3 dintr-un ciclu de 3 săptămâni de trastuzumab.[a]La pacienții cu EBC HER2+ cu risc scăzut, care sunt asimptomatici și cu o evaluare normală după 3 luni, poate fi luată în considerare reducerea monitorizării TTE la fiecare 4 luni (Clasa IIb, Nivel C). În boala HER2+ metastatică cu risc scăzut și moderat, supravegherea TTE poate fi redusă la fiecare 6 luni după primul an la pacienții asimptomatici cu evaluare normală la TTE (Clasa I, Nivel C). [b] În boala HER2+ metastatică cu risc ridicat și foarte ridicat, monitorizarea TTE la fiecare 2-3 cicluri poate fi luată în considerare în funcție de riscul absolut și disponibilitatea locală. [c]Rezonanța magnetică cardiacă trebuie luată în considerare pentru evaluarea funcției cardiace atunci când TTE nu este disponibilă sau nu este diagnosticată. [d]Măsurarea NP și/sau cTn este recomandată la toți pacienții cu cancer dacă acești biomarkeri vor fi utilizați în timpul monitorizării tratamentului.[e]Măsurarea inițială a cTn trebuie luată în considerare la pacienții cu risc scăzut și moderat după chimioterapie cu antracicline, dar înainte de începerea terapiilor țintite anti-HER2 pentru predicția riscului de toxicitate CV.

Pentru pacienții care necesită chimioterapie adjuvantă și terapie anti-HER2 țintită, utilizarea chimioterapiei non-antracicline trebuie luată în considerare de către MDT în funcție de riscul de recidivă, riscurile cardiace și în discuție cu medicul oncolog curant.[217] Când este necesară chimioterapia cu antracicline în situația (neo)-adjuvantă, utilizarea secvențială (antracicline urmate de taxani și agenți anti-HER2) s-a dovedit că scade semnificativ incidența CTRCD în mai multe studii adjuvante, comparativ cu utilizarea concomitentă în studiile anterioare.[220-224]

Recomandări Tabel 8 — Recomandări pentru evaluarea riscului inițial și monitorizarea în timpul terapiilor țintite pe receptorii epidermici umani 2 și în primele 12 luni după terapie

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
TTE		
Se recomandă ecocardiografie inițială[c] înaintea terapiilor țintite HER2 la toți pacienții.[225]	I	B

Continuă

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

La pacienții cărora li se administrează terapii neoadjuvante sau adjuvante țintite HER2, se recomandă ecocardiografie la fiecare 3 luni și în decurs de 12 luni de la finalizarea tratamentului.[225,226]	I	B
La pacienții cu EBC[d] HER2+ cu risc scăzut și care sunt asimptomatici și cu o evaluare normală la 3 luni, poate fi luată în considerare reducerea monitorizării la 4 luni.	IIb	C
La pacienții cu EBC HER2+[d] cu risc ridicat și foarte ridicat, pe parcursul tratamentului ar trebui luată în considerare o monitorizare [e]ecocardiografică mai frecventă.	IIa	C
În boala metastatică HER2+, ecocardiografia este recomandată la fiecare 3 luni în primul an; dacă pacientul rămâne asymptomatic, fără toxicitate CV, atunci supravegherea poate fi scăzută la fiecare 6 luni în timpul tratamentului .[f]	I	C
La pacienții cu boală HER2+ metastatică cu risc mare și foarte mare, o monitorizarea [e]ecocardiografică mai frecventă poate fi luată în considerare.	IIb	C
Biomarkeri cardiac		
Măsurarea inițială a NP și cTn este recomandată la pacienții cu risc ridicat și foarte ridicat, înainte de terapiile anti-HER2-țintite.[227,228]	I	C
Monitorizarea NP și cTn la fiecare 2-3 cicluri în timpul terapiei și la 3 și 12 luni după terminarea terapiei ar trebuie luată în considerare la pacienții cu EBC HER2+ cu risc ridicat și foarte ridicat.[d,55]	IIa	C
Măsurarea inițială a cTn trebuie luată în considerare la pacienții cu risc scăzut și moderat post-chimioterapie cu antraciclină, dar înainte de începerea terapiilor anti-HER2-țintite.[55,62]	IIa	A
Monitorizarea NP și cTn la momentul inițial, la fiecare 3 luni și la 12 luni după terapie poate fi luată în considerare la pacienții cu EBC HER2+ cu risc scăzut și moderat.[d,55]	IIb	C

© ESC 2022

BC, cancer de sân; cTn, troponina cardiacă; CV, cardiovascular; EBC, cancer mamar precoce; HER2, receptorul epidermic uman 2; NP, peptide natriuretice; TTE, ecocardiografie transtoracică.
[a]Clasă de recomandare
[b]Nivel de evidență
[c]Dacă ecocardiografia nu este disponibilă sau nu este diagnosticată, urmați recomandările generale privind modalitățile de imagistică cardiacă (vezi Secțiunea 4.5).
[d]Aceste recomandări sunt valabile si pt pacienții HER2+ non-BC.
[e]La fiecare 2-3 cicluri, în funcție de riscul absolut și disponibilitatea locală.
[f]Patienții cu risc scăzut și moderat.

5.5.3. Fluoropirimidine

Fluoropirimidinele ca 5-FU and prodrugul său oral capecitabină sunt în principal folosite pentru neoplaziile gastrointestinale și cancerul de sân avansat.

Printre câteva mecanisme responsabile pentru ischemia Cele mai frecvente CTR-CVT sunt angina pectorală, anomaliile ECG legate de ischemie, hipertensiunea arterială, sindromul Takotsubo (TTS) și IM (chiar și la pacienții cu artere coronare normale),[1,4,10,43,229,230] cu CTR-CVT mai rare ca miocardită, aritmii și toxicitate arterială periferică (fenomenul Raynaud și accidentul vascular cerebral ischemic).[231] Incidența ischemiei miocardice variază în funcție de doză, schema miocardică indusă de 5-FU se numără vasospasmul coronarian și leziunea endotelială[233]. Durerea toracică și modificările ECG ischemice apar de obicei în repaus (mai puțin tipic în timpul efortului) în câteva zile de la administrarea medicamentului și uneori persistă chiar și după sistarea tratamentului. Riscul CTR-CVT crește semnificativ la pacienții cu cancer și CAD preexistent. Controlul agresiv al CVRF modificabili, conform Ghidurilor ESC 2021 privind prevenirea BCV în practica clinică[19], este recomandat în timpul și după tratament. O TTE inițială este recomandată la pacienții cu antecedente de BC simptomatică, pentru a confirma prezența anomaliilor preexistente de cinetică regională sau LVD. Screening-ul pentru CAD poate fi luat în considerare la pacienții selectați cu risc ridicat și foarte ridicat înainte de administrarea acestor medicamente și în conformitate cu protocoalele locale și recomandările actuale.[12,234,235]

Recomandări Tabel 9 — Recomandări pentru evaluarea riscului initial și monitorizarea în timpul terapiei cu fluoropirimidină

Recommendări	Clasă[a]	Nivel[b]
Se recomandă[19] evaluarea inițială a riscului CV, inclusiv măsurarea TA, ECG, profilului lipidic, măsurarea HbA1c și SCORE2/SCORE2-OP[c] sau echivalent înainte de începerea tratamentului cu fluoropirimidine.	I	C
Se recomandată efectuarea unei ecocardiografii inițiale la pacienții cu antecedente de BCV simptomatice înainte de a începe tratamentul cu fluoropirimidine.	I	C
Screening-ul pentru CAD[d] poate fi luat în considerare la pacienții cu risc ridicat și foarte ridicat de CAD[c] înainte de fluoropirimidine.	IIb	C

© ESC 2022

TA, tensiunea arterială; CAD, boala coronariană; CV, cardiovascular; BCV, boli cardiovasculare; ECG, electrocardiogramă; HbA1c, hemoglobină glicata; SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Estimation 2—Older Persons.
[a]Clasă de recomandare
[b]Nivel de evidență
[c]SCORE2 (<70 ani) or SCORE2-OP (≥70 ani) stratificare risc cardiovascular: <50 ani: risc scăzut <2.5%, risc moderat: 2.5% până la 7.5%, risc înalt ≥7.5%; 50-69 ani: risc scăzut<5%; risc moderat 5%-10%; risc înalt ≥10%; ≥70 ani: risc scăzut <7.5%, risc moderat 7.5% -15%, risc înalt ≥15%.
[d]Conform BCV preexistente și protocoalelor locale.[234]

5.5.4. Inhibitorii factorului de creșstere endotelial vascular.

Activarea aberantă a kinazelor joacă un rol critic atât în dezvoltarea numeroselor tipuri de cancer cât și în homeostazia metabolică si cardiovasculară. Inhiabrea căii de semnalizare a VEGF este realizată fie cu anticorpi monoclonali(administrati iv) împotriva VEGF circulant fie cu molecule mici TKI(administrati oral)

administrare și cale de administrare și este până la 10%.[232]
care vizează receptori VEGF.[236] VEGFi sunt utilizate pentru tratamentul a numeroase tipuri de cancer, inclusiv carcinoame renale, tiroidiene și hepatocelulare. Cu toate acestea, utilizarea lor este asociată cu o gamă largă de complicații CV, inclusiv hipertensiune arterială, IC, prelungirea intervalului QTc și evenimente vasculare acute. (*Figura 12*).[131,237–240] Poate fi o provocare să evaluăm prognosticul pacienților care se confruntă cu reacții adverse severe CV deoarece

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

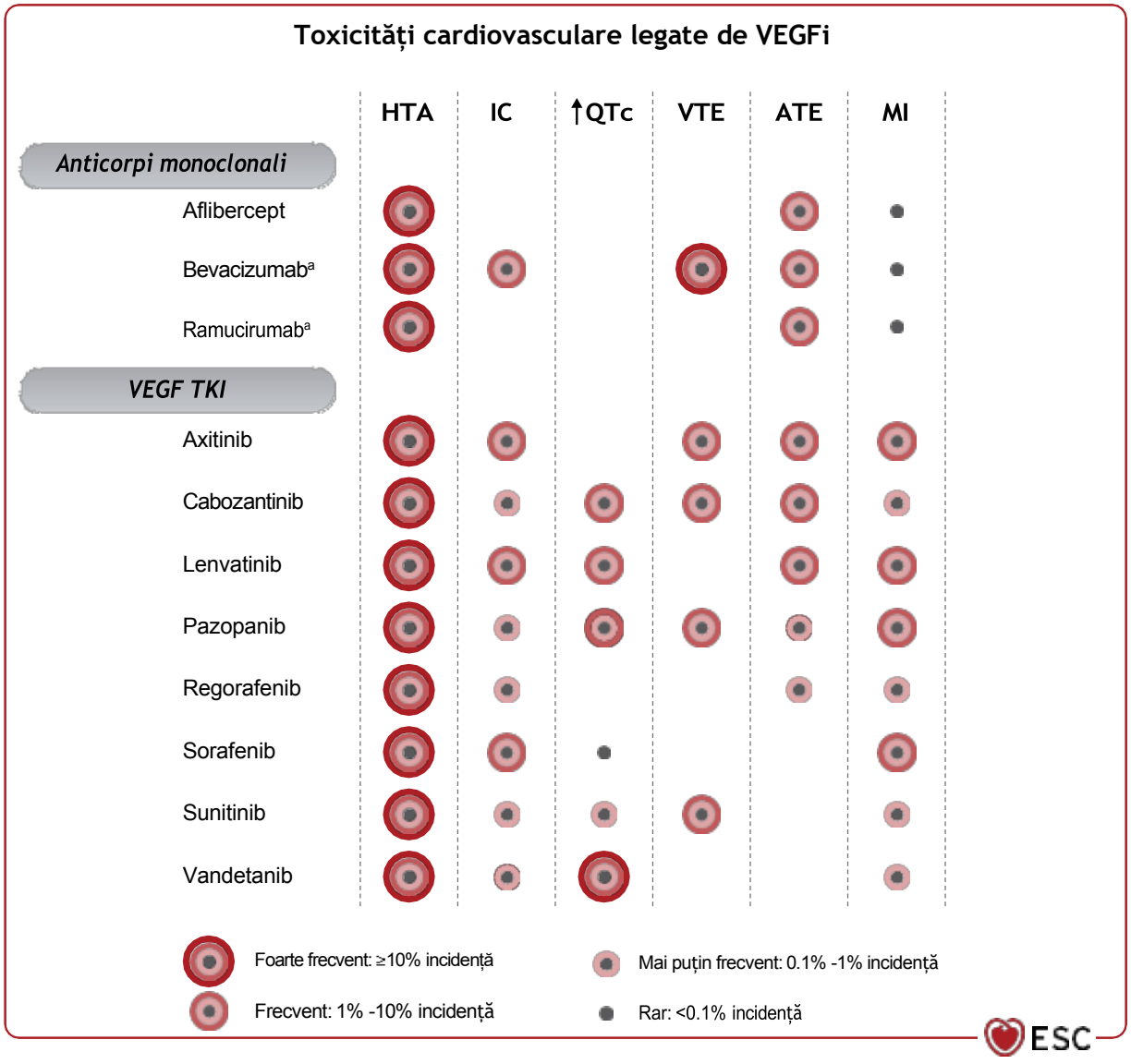

Figure 12 Toxicitățile cardiovasculare legate de inhibitorii factorului de creștere endotelial vascular. ATE, tromboembolism arterial; EMA, Agenția Europeană pentru Medicamente; FDA, Food and Drug Administration; IC, insuficienta cardiaca; HTA, hipertensiune arterială; MedDRA, medical dictionary for regulatory activities; IM, infarct miocardic; ↑QTc, prelungire interval QT corectată; TKI, inhibitori de tirozin kinaza; VEGF, factor de creștere a endoteliului vascular; VEGFi, inhibitori ai factorului de creștere endotelial vascular; TEV, tromboembolism venos. Reacțiile adverse raportate în mai multe studii clinice sau în timpul utilizării după punerea pe piață sunt enumerate în funcție de clasa pe sisteme organe (în MedDRA) și frecvență. Dacă frecvența este necunoscută sau nu poate fi estimată din datele disponibile, un spațiu liber a fost lăsat. [a]Bevacizumab: frecvența hipertensiunii arteriale 5-42% (EMA); 60-77% dintre pacienții care au primit bevacizumab în asociere cu erlotinib. Hipertensiunea arterială preexistentă trebuie controlată în mod adecvat înainte de începerea tratamentului. Ramucirumab: frecvența hipertensiunii arteriale 16-26% (EMA/FDA); în combinație cu erlotinib, incidența hipertensiunii arteriale a fost de 24-45%. Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată au fost excluși din studii. Figura efectuată din informațiile de prescriere EMA,[252] si informații prescriere FDA .[253]

aceste medicamente sunt adesea utilizate la pacienții cu cancer avansat. Scopul trebuie să fie continuarea tratamentului cu VEGFi cât mai mult posibil, cu inițierea sau optimizarea tratamentului CV, dacă este indicat. Hipertensiunea arterială este un efect de clasă și este cel mai raportat eveniment advers sub tratamentul cu VEGFi. Apare în câteva ore sau zile, este dependentă de doză și este de obicei controlata prin întreruperea VEGFi.[131,239,241-243] Riscul este mai mare la pacienții cu hipertensiune arterială sau BCV preexistentă, tratament anterior cu antracicline, vârstă înaintată, antecedente de fumat, hiperlipidemie și/sau obezitate (*Table 4*).[4,244]

LVD și IC apar la o minoritate de pacienți în RCTs,[245] dar sunt descrise mai frevente in practica curentă[246] și frecvent sunt reversibile.[247] Evenimente acute arteriale (disecție de aortă, AVC, tromboze arteriale, evenimente acute coronariene, vasospasm) și tromboembolism venos (VTE) pot de asemnea sa complice tratamentul cu VEGFi.[248] Prelungire QTc a fost descries la sunitinib, sorafenib, și vandetanib,[249] dar foarte rar este corelat cu evenimente aritmice severe, excepția fiind vandetanib.[250] Unele molecule mici de TKI (e.g. sorafenib și sunitinib) pot determina AF[251] și IC.[43,129,247]

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

O evaluare inițială a riscului CV include examinare clinică, măsurare TA, ECG și calculare QTcF inițial (vezi *Secțiune 4*).[20] Mai ales la pacienții cunoscuți cu hipertensiune, TA trebuie controlată înainte de terapia VEGFi . O TTE inițială este recomandată la pacienții cu risc înalt și foarte înalt.[14] Pacienții cu funcție VS scăzută și sau pacienții cu risc crescut sau foarte crescut de dezvoltare IC trebuie referiți către cardiolog înainte de terapia VEGFi.[14]

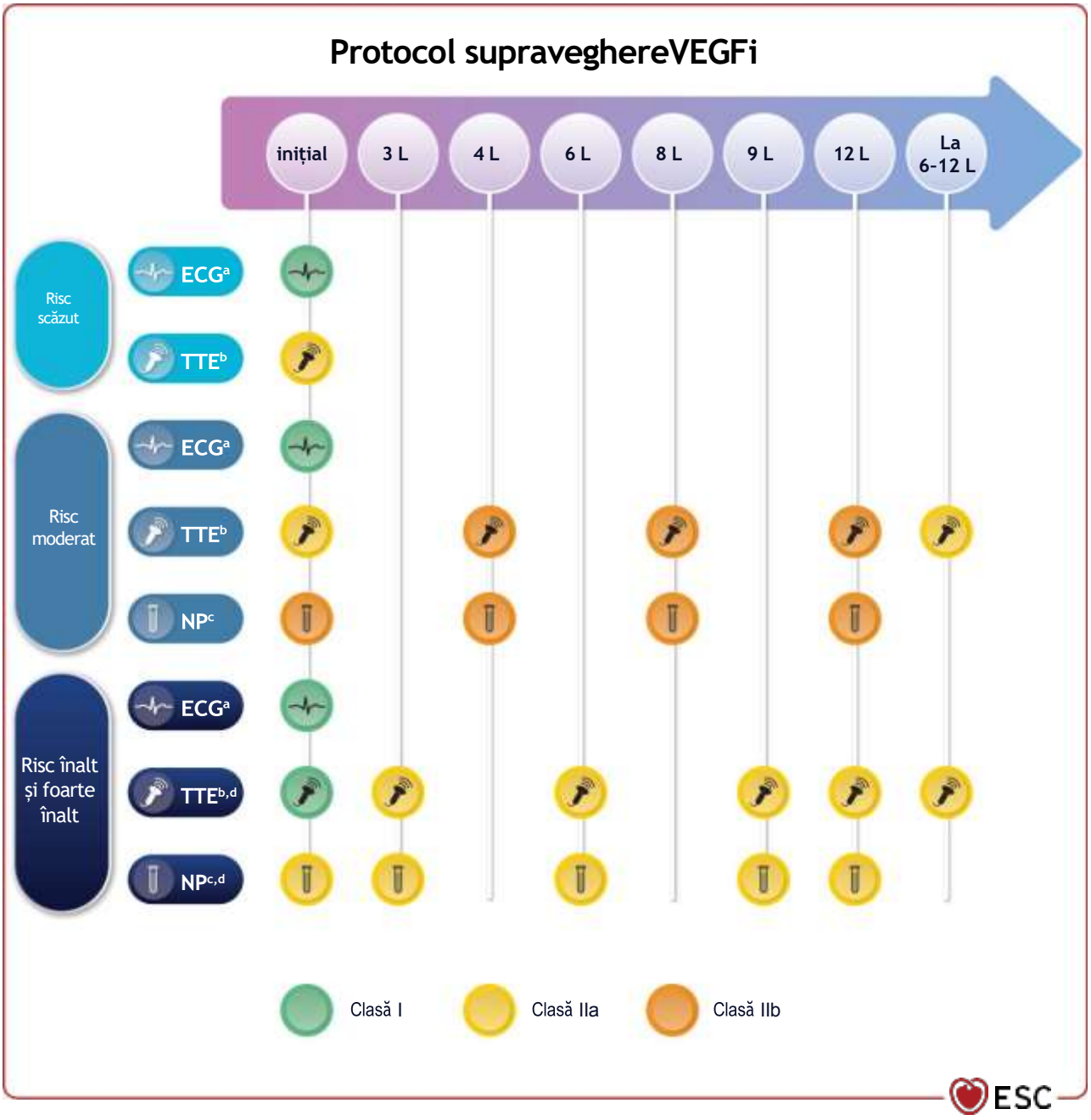

Figura 13 Monitorizarea toxicității cardiovasculare la pacienții cărora li se administrează inhibitori ai factorului de creștere a endoteliului vascular. ECG, electrocardiogramă; L, luni; NP, peptide natriuretice; QTc, interval QT corectat; TTE, ecocardiografie transtoracică; VEGFi, inhibitori ai factorului de creștere a endoteliului vascular. [a]La pacienții tratați cu VEGFi cu risc moderat sau ridicat de prelungire a intervalului QTc, se recomandă ECG (Clasa I, Nivel C) lunar în primele 3 luni și ulterior la fiecare 3-6 luni (Secțiunea 6.4). Luați în considerare un ECG la 2 săptămâni după începerea tratamentului la pacienții cu risc crescut și o nouă monitorizare în cazul oricărei creșteri a dozei (vezi secțiune. 6.4.2). [b]Rezonanța magnetică cardiacă trebuie luată în considerare pentru evaluarea funcției cardiace atunci când TTE nu este disponibilă sau nu este diagnosticată. [c] Măsurarea NP este recomandată la toți pacienții cu cancer dacă acești biomarkeri vor fi utilizați în timpul monitorizării tratamentului. [d]TTE și NP trebuie luate în considerare la 4 săptămâni după începerea tratamentului la pacienții cu risc foarte înalt.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

Monitorizarea în timpul și după tratament este indicată pentru toți pacienții tratați cu VEGFi și se bazează pe o urmărire clinică atentă folosind ECG-uri seriate, biomarkeri și ecocardiografie. Recunoașterea precoce și tratamentul hipertensiunii arteriale sunt esențiale pentru a preveni alte complicații CV, în special IC. Monitorizarea TA la domiciliu este recomandată zilnic în timpul primului ciclu, după fiecare creștere a dozei de chimioterapie și la fiecare 2-3 săptămâni după aceea.[138,254,255] Când tratamentul cu VEGFi este oprit, trebuie anticipată o scădere a TA și terapia de scădere a TA trebuie redusă și/sau întreruptă în consecință (Secțiunea 6).

La pacienții cu risc de creștere interval QTc, se recomandă monitorizarea regulată a intervalului QTc după creșterea dozei, ori de câte ori se adaugă alți agenți de prelungire a intervalului QT sau dacă apar dezechilibre electrolitice (Secțiunea 6).

Pacienții tratați cu VEGFi trebuie, de asemenea, să fie examinați în mod regulat pentru simptome și semne clinice de IC. Măsurarea regulată a NP și ecocardiografia pot fi utile pentru detectarea CTRCD, deși dovezile sunt slabe (*Figura 13*).[138,254,255]

Recomandări Tabel 10 — Recomandări pentru evaluarea riscului inițial și monitorizarea în timpul inhibitorilor factorului de creștere a endoteliului vascular

Recomandări	Class[a]	Level[b]
Monitorizare TA		
Măsurarea TA este recomandată pacienților tratați cu VEGFi, bevacizumab sau ramucirumab la fiecare vizită clinică.	I	C
Se recomandă monitorizarea zilnică la domiciliu a TA pentru pacienții tratați cu VEGFi în timpul primului ciclu, după fiecare creștere a dozei de VEGFi și la fiecare 2-3 săptămâni după aceea.	I	C
ECG monitorizare		
La pacienții tratați cu VEGFi cu risc moderat sau ridicat de prelungire a intervalului QTc[c], se recomandă monitorizarea QTc lunar în primele 3 luni și ulterior la fiecare 3-6 luni.[d]	I	C
Ecocardiografia		
Se recomandată o ecocardiografie inițială la pacienții cu risc ridicat și foarte ridicat tratați cu VEGFi sau bevacizumab.	I	C
Ecocardiografia inițială trebuie luată în considerare la pacienții cu risc scăzut și moderat tratați cu VEGFi sau bevacizumab	IIa	C
Ecocardiografia poate fi luată în considerare la fiecare 4 luni în timpul primului an la pacienții cu risc moderat cărora li se administrează VEGFi sau bevacizumab.	IIb	C
Ecocardiografia trebuie luată în considerare la fiecare 3 luni în timpul primului an la pacienții cu risc ridicat și foarte ridicat cărora li se administrează VEGFi sau bevacizumab.[e]	IIa	C
Ecocardiografia la fiecare 6-12 luni ar trebui luată în considerare la pacienții cu risc moderat și înalt cu cancer care necesită tratament pe termen lung cu un VEGFi.	IIa	C
Biomarkeri cardiaci		
NP poate fi luată în considerare la momentul inițial și apoi la fiecare 4 luni în timpul primului an la pacienții cu risc moderat cărora li se administrează un VEGFi.	IIb	C
NP ar trebui luată în considerare la momentul inițial, la 4 săptămâni după începerea tratamentului, și la fiecare 3 luni în primul an la pacienții cu risc ridicat și foarte ridicat cărora li se administrează VEGFi.	IIa	C

© ESC 2022

TA, tensiunea arterială; ECG, electrocardiogramă; NP, peptide natriuretice; QTc, interval QT corectat; QTcF, interval QT corectat folosind corecția Fridericia; VEGFi, inhibitori ai factorului de creștere a endoteliului vascular.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.
[c]Intervalul QTc folosind corecția Fridericia (QTcF = QT/3√RR) este metoda preferată.
[d]Luați în considerare un ECG la 2 săptămâni după începerea tratamentului la pacienții cu risc crescut și o nouă monitorizare în cazul oricărei creșteri a dozei (vezi secțiunea. 6.4.2).
[e]O ecocardiografie suplimentară trebuie luată în considerare la 4 săptămâni după începerea tratamentului la pacienți selectați cu risc ridicat și foarte ridicat, în funcție de disponibilitatea locală, mai ales dacă supravegherea biomarkerilor cardiaci nu este disponibilă.

5.5.5. Inhibitori multitarget de kinaze care vizează BCR-ABL

Leucemia mieloidă cronică (LMC) rezultă din activarea aberantă a kinazei ABL1 din cauza unei translocări cromozomiale. Molecule mici TKI care vizează BCR-ABL - inclusiv imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib și ponatinib - s-au dovedit a fi eficace în tratamentul LMC. Toxicitățile asociate cu aceste TKI sunt unice și se datorează efectelor „în afara target-ului" ale fiecărui medicament. Dasatinib este asociat cu hipertensiunea pulmonară (HP) tip 1, IC și revărsat pleural și pericardic, în timp ce nilotinib și ponatinib sunt în general asociate cu evenimente vasculare (Figura 14)[131,256-259]. A doua generație BCR-ABL TKI poate induce o prelungire a intervalului QTc (vezi Secțiunea 6.4.2). Riscul de toxicitate CV este mai mare la pacienții cu vârsta de >65 ani (risc relativ 1,8) și la cei cu DZ subiacent (risc relativ 2,5), hipertensiune arterială (risc relativ 3,2) sau BC preexistentă (risc relativ 2,6).[256-258,260] Înainte de terapia cu BCR-ABL TKI, este esențial să se definească riscul inițial de toxicitate CV, acordând o atenție specială TA, glicemiei și lipidelor.

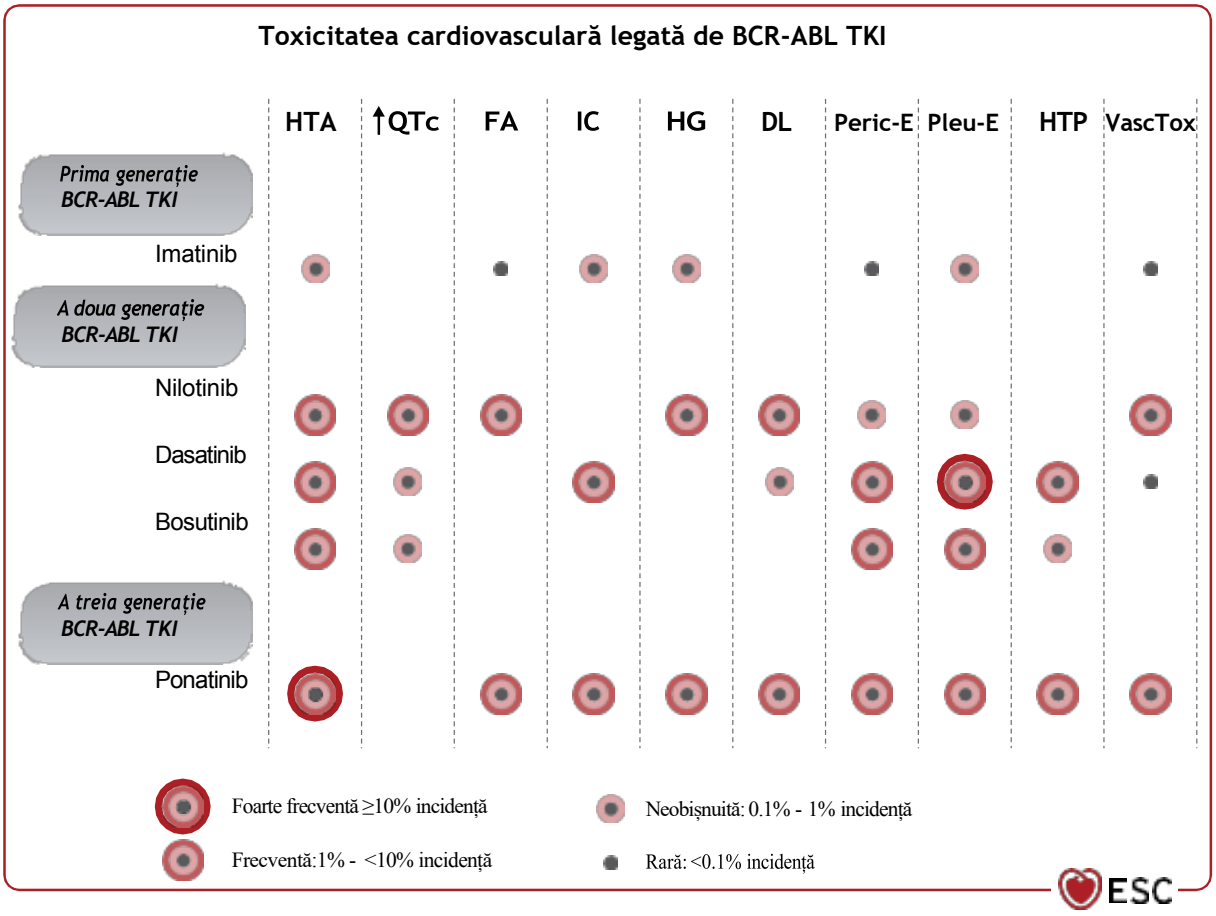

Figura 14 Toxicitatea cardiovasculară legată de inhibitorul de tirozin-kinază breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus. FA, fibrilație atrială; BCR-ABL, breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus; DL, dislipidemie; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; IC, insuficiență cardiacă; HG, hiperglicemie; HTA, hipertensiune arterială; MedDRA, medical dictionary for regulatory activities; IM, infarct miocardic; BAP, boala arterelor periferice; Peric-E, lichid pericardic; HTP, hipertensiune pulmonară; Pleu-E, lichid pleural; ↑QTc, prelungirea intervalului QT corectat; TKI, inhibitor de tirozin-kinază; VascTox, toxicitate vasculară (accident vascular cerebral, IM, BAP). Reacțiile adverse raportate în mai multe studii clinice sau în timpul utilizării după punerea pe piață sunt enumerate în funcție de clasa de sisteme și organe (în MedDRA) și frecvență. Dacă frecvența este necunoscută sau nu poate fi estimată din datele disponibile, a fost lăsat un spațiu liber. [261] Figură creată din informațiile de prescriere EMA,[252] informații de prescriere FDA.[253]

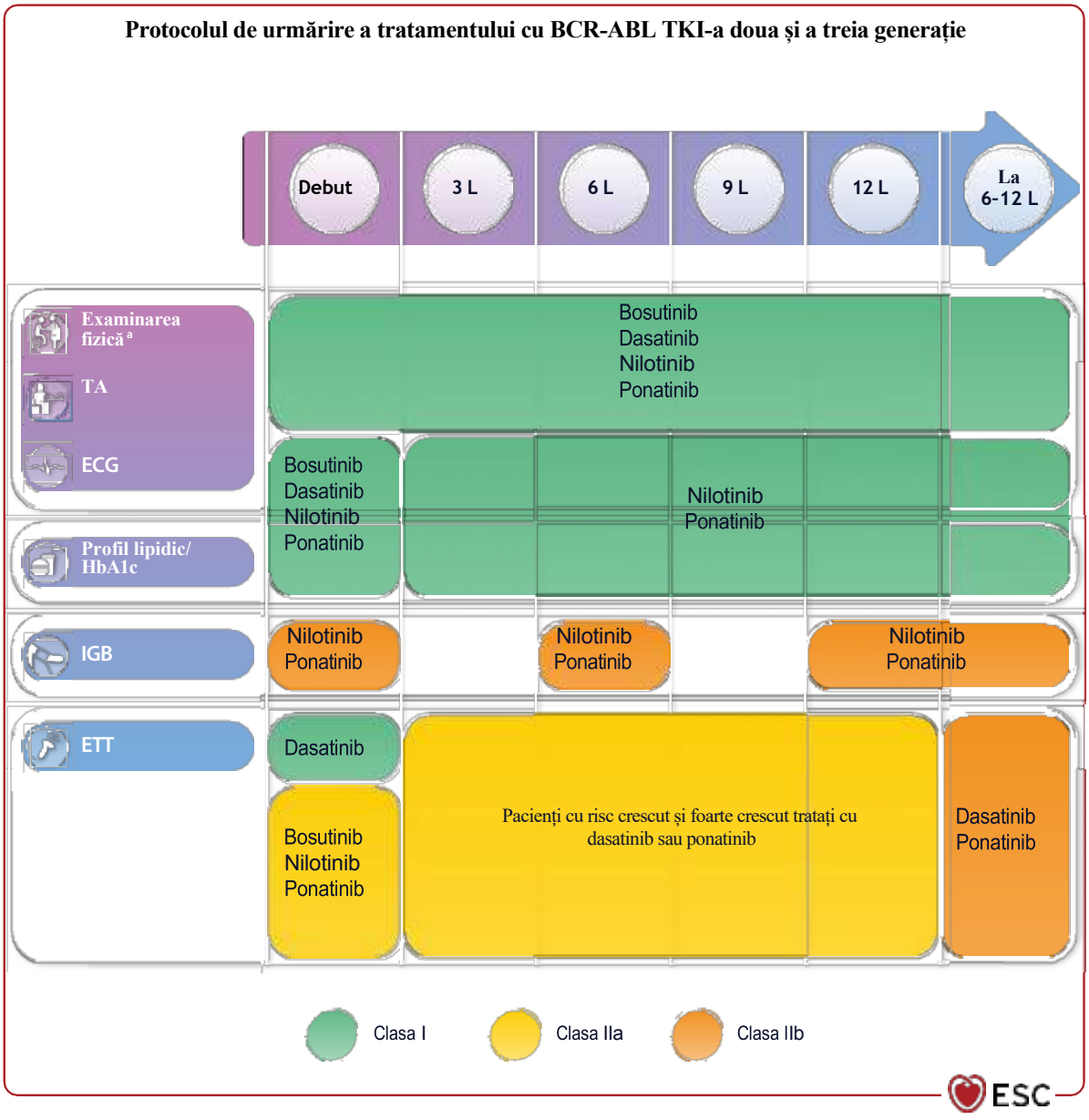

Figura 15 Protocolul de urmarire al inhibitorilor de tirozin kinază breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus- a doua si a treia generație. IGB, indicele gleznă-braț; BCR-ABL, breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus; TA, tensiunea arterială; CV, cardiovascular; ECG, electrocardiogramă; HbA1c, hemoglobină glicată; L, luni; TKI, inhibitor de tirozin kinază; ETT, ecocardiografie transtoracică. [a] Scorul de calciu coronarian poate reclasifica riscul CV în sus sau în jos în plus față de factorii de risc convenționali și poate fi luat în considerare la bărbați și femei cu risc CV calculat la limita pragurilor de decizie. [19]

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

Un ECG inițial este recomandat la toți pacienții și monitorizarea QTc la pacienții tratați cu BCR-ABL TKI de a doua generație. În funcție de tipul de terapie utilizată, trebuie efectuate evaluări specifice CV după inițierea medicamentului. (*Figura 15*).[256]

Tabelul de recomandări 11 —Recomandări pentru evaluarea riscului inițial si monitorizarea in timpul tratamentului cu generatia a doua și a treia de inhibitori de tirozin kinază breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus

Recomandări	Clasa[a]	Nivelul[b]
Evaluarea inițială a riscului CV [c] este recomandată la pacienții care necesită a doua sau a treia generație BCR-ABL TKI.[256,261]	I	C
La pacienții tratați cu nilotinib sau ponatinib, evaluarea riscului CV[c] este recomandată la fiecare 3 luni în primul an și la fiecare 6-12 luni după aceea.[256,261]	I	C
Măsurarea QTc [d] ar trebui luat în considerare la momentul inițial, la 2 și 4 săptămâni după începerea tratamentului cu nilotinib, și la 2 săptămâni după orice creștere a dozei.[259]	IIa	C
Ecocardiografia ar trebui luată în considerare la toți pacienții înainte de a începe a doua și a treia generație BCR-ABL TKI.	IIa	C
Ecocardiografia este recomandată la pacienții programați să primească dasatinib.	I	C
Ecocardiografia ar trebui luată în considerare o dată la 3 luni în primul an la pacienții cu risc ridicat si foarte ridicat, cărora li se administrează dasatinib sau ponatinib.	IIa	C
Ecocardiografia poate fi luată în considerare la fiecare 6-12 luni la pacienții care necesită o perioadă lungă de timp (>12 luni) tratament cu ponatinib sau dasatinib.	IIb	C
Evaluări seriate ale indexului gleznă-braț ar putea fi considerat pentru a detecta boala arterială periferică subclinică.	IIb	C

BCR-ABL, breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus; TA, tensiune arterială; CV, cardiovascular; ECG, electrocardiogramă; HbA1c, hemoglobin glicată; HFA, Heart Failure Association; ICOS, International Cardio-Oncology Society; QTc, interval QT corectat; QTcF, interval QT corectat utilizând corecția Fridericia ; TKI, inhibitori de tirozin kinază.
[a]Clasă de recomandare. [b]Nivel de evidență.
[c]Examinare fizică, măsurarea TA, ECG, profil lipidic și HbA1c. Scorul de calciu coronarian poate reclasifica riscul de boală CV în sus sau în jos, în plus față de factorii de risc convenționali și poate fi luat în considerare la momentul inițial la pacienții cu risc scăzut și moderat conform instrumentelor de evaluare a riscului HFA-ICOS.[19]
[d]intervalul QTc utilizând corecția Fridericia (QTcF = QT/$^3\sqrt{}$RR) este metoda preferată.

5.5.6 Inhibitori de tirozin-kinază Bruton

Inhibitorii de tirozin kinaza Bruton (BTK) sunt din ce în ce mai folosiți pentru a trata afecțiunile maligne limfoide. Ibrutinib, din prima clasă, inhibitor oral ireversibil de BTK, s-a dovedit a fi foarte eficient în leucemia limfocitară cronică și afecțiunile maligne legate de celulele B, inclusiv limfomul cu celule de manta, macroglobulinemia Waldenström și limfoamele zonei marginale.[262] Aceste tulburări sunt de obicei diagnosticate la pacienții vârstnici la care comorbidități frecvente coexistă la diagnostic și care cresc riscul de CTR-CVT.[263,264] Ibrutinib a fost asociat cu hemoragii, infecții și un risc crescut de hipertensiune arterială, FA și IC.[265-267] Ibrutinib poate provoca, de asemenea, aritmii ventriculare fără prelungirea intervalului QT.[267,268] Acalabrutinib este un inhibitor BTK de a doua generație cu o selectivitate mai mare pentru BTK. Într-un studiu recent de fază III, randomizat, multicentric, deschis, de non-inferioritate, acalabrutinib a demonstrat non inferioritate în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie în comparație cu ibrutinib la pacienții cu leucemie limfocitară cronică tratată anterior, cu o incidență mai mică a evenimentelor CV simptomatice.[269] Cu toate acestea, FA de grad ≥3 (FA simptomatică la care este indicată intervenția urgentă [270]) și pacientii cu FA ≥75 de ani sau cu antecedentele de FA au fost comparabile între grupuri, la fel ca și riscul de evenimente CV la pacienții cu FRCV sau BCV preexistente.[271] Prin urmare, în prezent nu avem suficiente date pentru a stabili strategii diferite de monitorizare la pacienții tratați cu aceste medicamente.

Din cauza lipsei de recomandări bazate pe dovezi, gestionarea acestor evenimente CV este o provocare.[264] Inițierea tratamentului antihipertensiv a fost asociată cu un risc mai mic de evenimente adverse majore CV (MACE).[264] Screening oportunist pentru FA prin puls sau prin ECG este recomandat la fiecare vizită la clinică în timpul terapiei cu inhibitori BTK.

Datorită unui risc mai mare de sângerare, ibrutinib trebuie întrerupt temporar la pacienții care necesită terapie antiplachetă dublă (DAPT) și cu 3-7 zile înainte de procedurile invazive. În cazul intervențiilor de urgență, transfuzia de trombocite trebuie luată în considerare pentru a minimiza riscurile de sângerare.[262]

Recommendări tabel 12 — Recomandări pentru evaluarea riscului inițial și monitorizarea pe perioada tratamentului cu inhibitorul de tirozin-kinază Bruton

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Monitorizarea TA și mangementul		
Măsurarea TA este recomandată pentru pacienții tratați cu inhibitori BTK la fiecare vizită clinică.[264]	I	B
Monitorizarea săptămânală la domiciliu a TA în primele 3 luni și în fiecare lună după aceea trebuie luată în considerare pentru pacienții tratați cu BTK inhibitori.	IIa	C
Ecocardiografie		
Ecocardiografia inițială este recomandată la pacienții cu risc ridicat [c] care urmează să primească BTK inhibitori.[267,268]	I	C
ETT este recomandată la toți pacienții care dezvoltă FA în timpul terapiei cu inhibitori BTK.	I	C
FA		
Screeningul oportunist pentru FA prin luarea pulsului sau ECG este recomandat la fiecare vizita clinică în timpul terapiei cu inhibitori BTK.[273]	I	C

© ESC 2022

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

FA, fibrilație atrială; TA, tensiunea arterială; BTK, Bruton tyrosine kinase; DZ, diabet zaharat; ECG, electrocardiogramă; IC, insuficiență cardiacă; QTc, interval QT corectat; ETT, ecocardiografie transtoracică; BV, boli valvulare.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivel de evidență.
[c]Bărbat, vârsta ≥ 65 ani, istoric de HTA, DZ, QTc ≥ 480 ms, FA, IC, cardiomiopatie, sau BV severă.[263,274,275]

5.5.7 Terapiile mielomului multiplu

Există multe clase de medicamente care sunt aprobate pentru tratamentul MM folosind o serie de combinații. Acestea includ medicamente imunomodulatoare (IMiD), dexametazonă, PI și anticorpi monoclonali (de exemplu, daratumumab). PI — inclusiv bortezomib, carfilzomib și ixazomib — au devenit pilonul terapiei pentru MM nou diagnosticat, precum și pentru recidivă.[276,277] Mai multe studii mari care utilizează terapia combinată pentru MM au demonstrat un risc crescut de evenimente adverse CV grave.[278-281] Pacienții cu MM tratați cu PI au o incidență ridicată a comorbidităților CV coexistente și un risc CV crescut initial.[282,283]

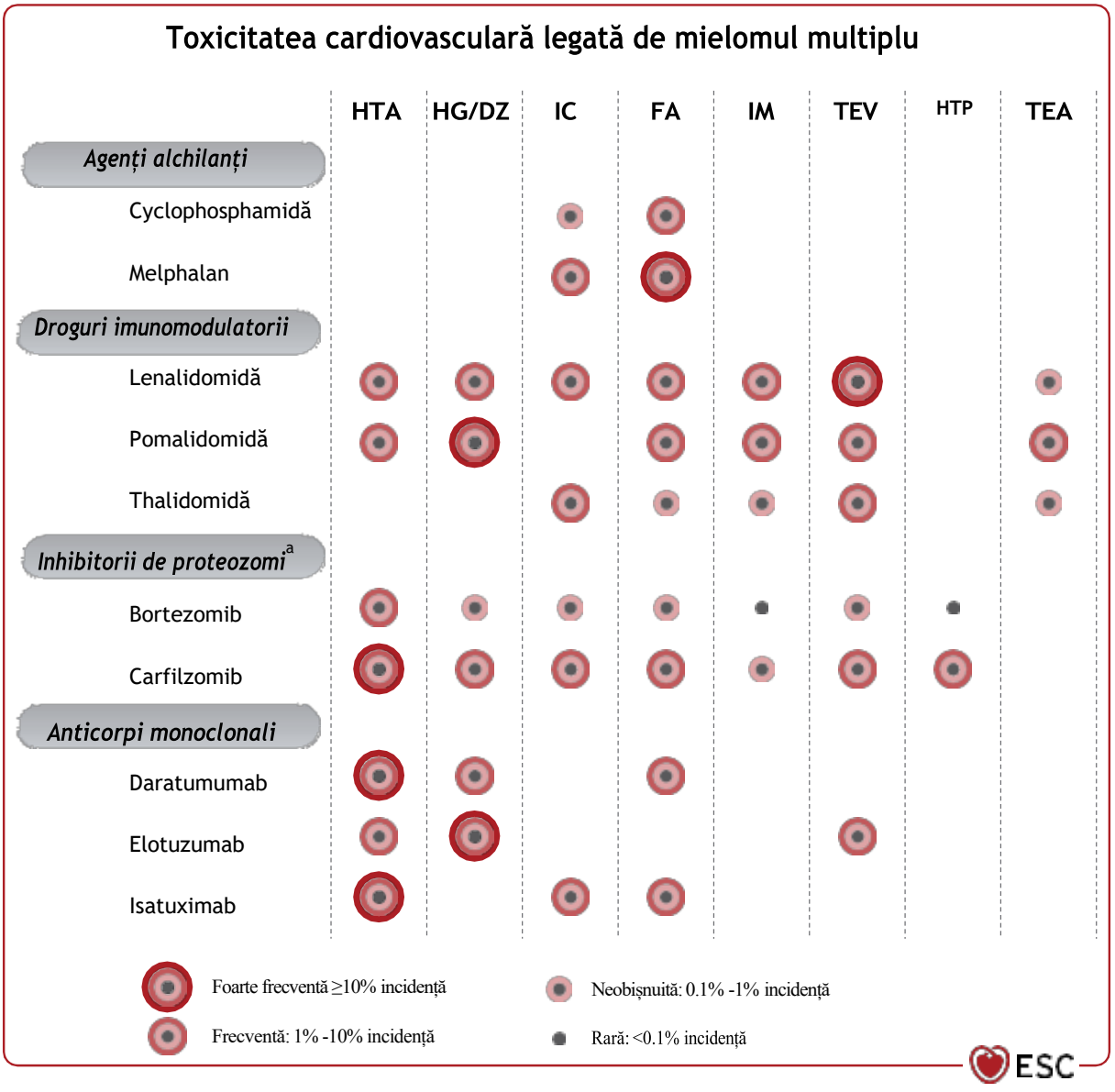

Figura 16 Toxicitatea cardiovasculară legată de mielomul multiplu FA, fibrilație atrială; TEA, thromboembolism arterial; DZ, diabet zaharat; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; IC, insuficiență cardiacă; HG, hiperglicemie; HTA, hipertensiune; MedDRA, medical dictionary for regulatory activities; IM, infarct miocardic; HTP, hipertensiune pulmonară; TEV, tromboembolism venos. **Reacțiile adverse raportate în mai multe studii clinice sau în timpul utilizării după punerea pe piață sunt enumerate în funcție de clasa de sisteme și organe (în MedDRA) și frecvență. Dacă frecvența este necunoscută sau nu poate fi estimată din datele disponibile, a fost lăsat un spațiu liber.** [a]Ixazomib produce edem periferic la până la 18% dintre pacienți și hiperglicemie în asociere cu lenalidomidă sau pomalidomidă și dexametazonă. **Figură creată din informațiile de prescriere EMA,[252] informații de prescriere FDA.[253]**

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

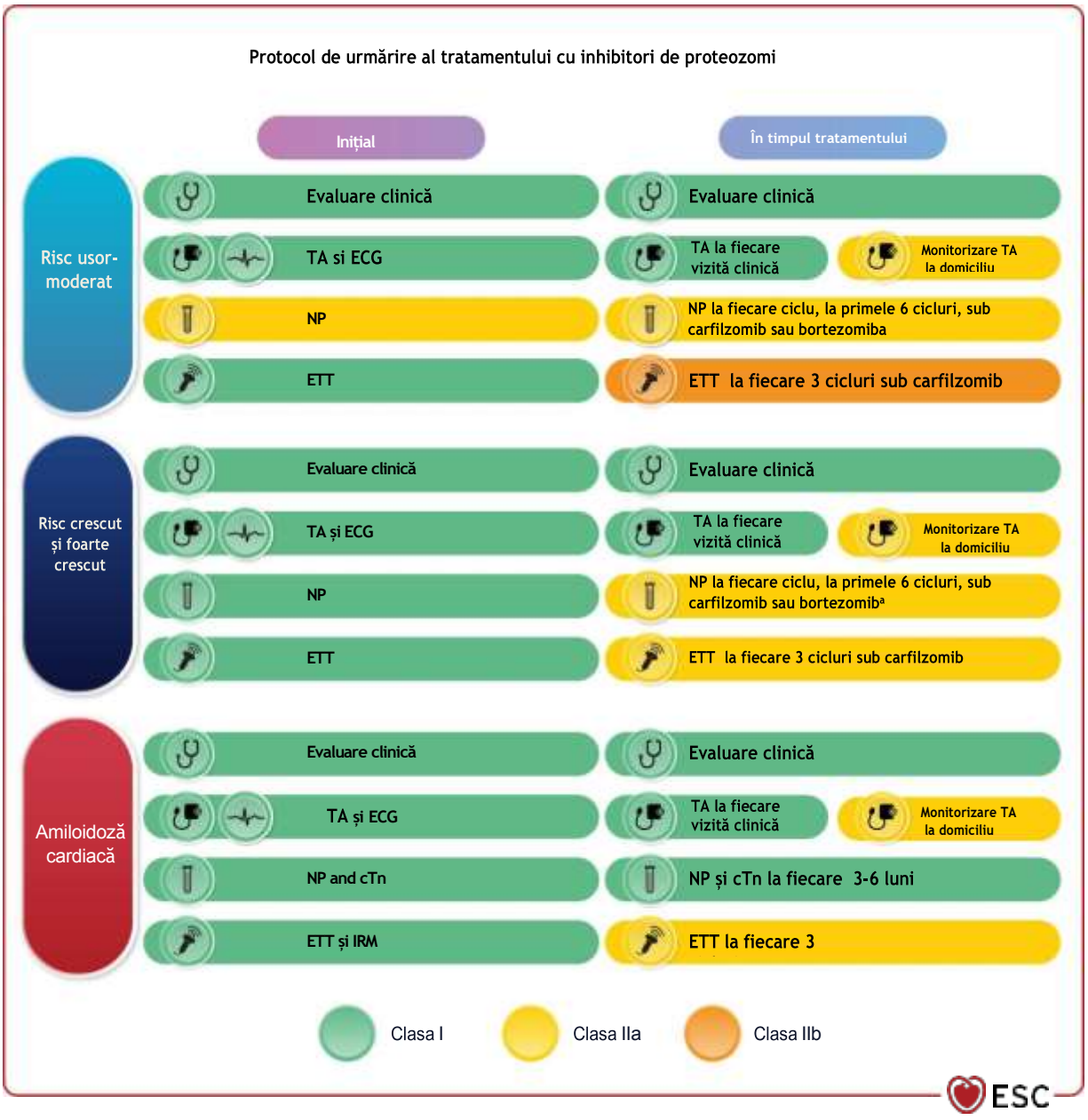

Figura 17 Monitorizarea cardiovasculară la pacienții cu mielom multiplu cărora li se administrează inhibitori de proteazomi. TA, tensiunea arterială; IMR, rezonanță magnetică cardiacă; cTn, troponina cardiacă; ECG, electrocardiogramă; NP, peptide natriuretice; ETT, ecocardiografie transtoracică. [a]La fiecare 2 luni pentru pacienții tratați cu ixazomib.

PI au fost asociate cu o varietate de toxicități CV, inclusiv hipertensiune arterială, IC, [284] sindroame coronariene acute (SCA),[66] aritmii,[285] HTP, 286 și TEV (Figura 16).[287,288] În timpul terapiei, biomarkerii cardiaci și TTE sunt instrumente diagnostice si de prognostic importante care pot îndruma luarea deciziilor clinice. (Figura 17).[66]

IC - în special IC cu fracție de ejecție prezervată - este o manifestare frecventă a amiloidozei cardiace, dar este și un efect advers important al terapiei cu PI, în special sub carfilzomib. Într-o analiză de siguranță a pacienților cu MM tratați cu carfilzomib, s-a constatat că 7,2% dintre pacienți aveau IC nouă.[284]

Într-un alt studiu, 23% dintre pacienții cu MM tratați cu carfilzomib au dezvoltat IC clinică și/sau disfuncție de VS.[289] Mecanismul nu este bine înțeles, dar este posibil legat de stresul oxidativ indus de PI în miocite, inhibarea proteazomului sau disfuncția endotelială tranzitorie.[281,283] Deși niciun studiu nu a abordat încă schema optimă de urmărire la pacienții cu MM tratați cu IP, o schemă comună constă în vizite la 3-6 luni cu ECG, analize complete de sânge (inclusiv NP și cTn) și supraveghere ecocardiografică în timpul terapiei cu PI. [290] Un studiu prospectiv recent al pacienților cu MM recidivat a confirmat utilitatea NP pentru a ajuta la stratificarea riscului, precum și la managementul morbidității CV în timpul tratamentului.[66] Hipertensiunea arterială, un alt efect advers al IP, poate contribui, de asemenea, la dezvoltarea insuficienței cardiace cu FEVS prezervată.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

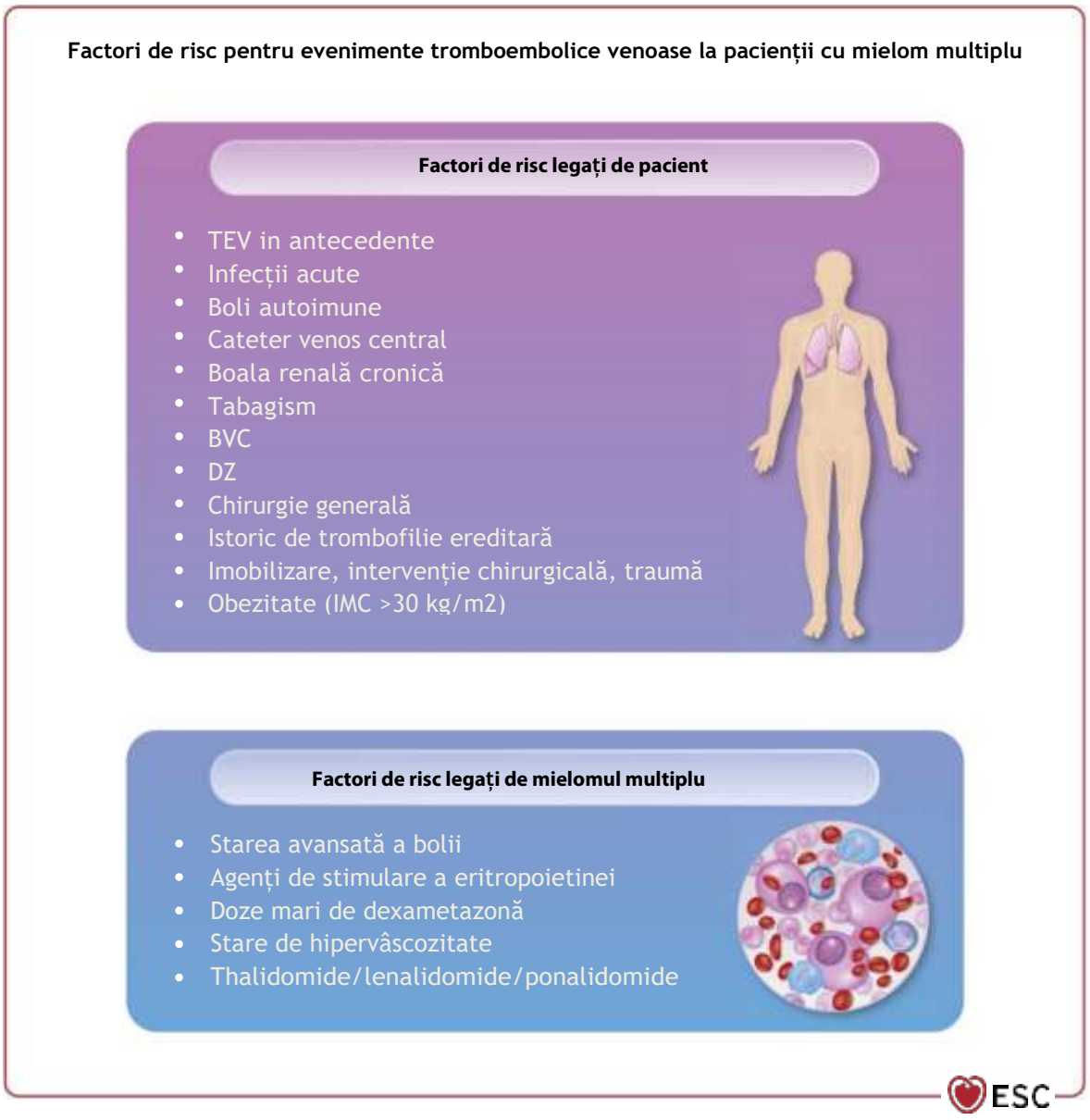

Figura 18 Factori de risc pentru evenimente tromboembolice venoase la pacienții cu mielom multiplu. IMC, indicele de masă corporală; BCV, boli cardiovasculare; DZ, diabet zaharat; TEV, tromboembolism venos.

Pacienții cu MM prezintă un risc crescut de tromboză din cauza factorilor legați atât de pacient, cât și de mielom, în special combinația dintre PI și IMiD (Figura 18).[279,287,291-297] În studiul ASPIRE (Carfilzomib, lenalidomidă și dexametazonă vs. lenalidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților cu mielom multiplu recidivat), pacienții tratați cu o combinație de carfilzomib, lenalidomidă și dexametazonă au avut rate mai mari de TEV în comparație cu cei tratați cu lenalidomidă și dexametazonă (6,6% față de 3,9%).[279] Ghidurile oncologice recomandă utilizarea aspirinei sau a dozelor profilactice de heparine cu greutate moleculară mică (HGMM) la pacienții cu risc scăzut care primesc regimuri pe bază de talidomidă sau lenalidomidă.[298] La pacienții cu risc crescut de TEV, se recomandă doze terapeutice de HBPM.[299] Rolul anticoagulantelor orale non- vitamine K (NOAC) la pacienții cu MM necesită validare suplimentară în studii mai mari, dar studii mici recente au confirmat eficacitatea și siguranța dozelor mici de apixaban și rivaroxaban pentru prevenirea TEV.[300-302]

Tabelul de recomandări 13 - Recomandări pentru evaluarea inițială a riscului și monitorizarea în timpul terapiilor pentru mielomul multiplu

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Monitorizarea TA		
Măsurarea TA este recomandată pentru pacienții tratați cu IP la fiecare vizită clinică.	I	C
Monitorizarea la domiciliu a TA săptămânal în primele 3 luni și apoi lunar trebuie luată în considerare pentru pacienții tratați cu IP.	IIa	C
Biomarkeri serici cardiaci		
Măsurarea PN este recomandată înainte de IP la pacienții cu risc ridicat și foarte ridicat.[66,303]	I	C
Măsurarea PN ar trebui să fie luată în considerare înainte de IP la pacienții cu risc scăzut și moderat.[66]	IIa	C
La pacienții care primesc carfilzomib sau bortezomib, măsurarea PN trebuie luată în considerare la momentul inițial și la fiecare ciclu în timpul primelor 6 cicluri.[c,66]	IIa	B
Măsurătorile PN și cTn sunt recomandate la momentul inițial și la fiecare 3-6 luni la pacienții cu AC-AL.[d,290]	I	B
ETT		
Ecocardiografia inițială, inclusiv evaluarea AC-AL, este recomandată la toți pacienții cu MM programați să primească IP.	I	C
Supravegherea ecocardiografică la fiecare 3 cicluri trebuie luată în considerare la pacienții cu risc ridicat și foarte ridicat care primesc carfilzomib.[280]	IIa	B
Supravegherea ecocardiografică la fiecare 3 cicluri poate fi luată în considerare la pacienții cu risc scăzut și moderat care primesc carfilzomib.	IIb	C
Supravegherea ecocardiografică trebuie luată în considerare la fiecare 3-6 luni la pacienții cu AC-AL tratați cu IP.[d,290]	IIa	C
Profilaxia TEV		
Dozele terapeutice de HGMM sunt recomandate la pacienții cu MM cu antecedente de TEV.[296,298,302,304,305]	I	B
Dozele profilactice de HGMM sunt recomandate la pacienții cu MM cu factori de risc legați de TEV.[e] (cu excepția TEV anterior) cel puțin în primele 6 luni de tratament.[296,304,305]	I	A
Aspirina trebuie luată în considerare ca o alternativă la HGMM la pacienții cu MM fără factori de risc sau cu un factor de risc legat de TEV (cu excepția TEV anterioare) cel puțin în primele 6 luni de tratament.[296,304-307]	IIa	B
Dozele mici de apixaban sau rivaroxaban[f] pot fi luate în considerare ca alternativă la HGMM sau aspirină la pacienții cu MM cu factori de risc legați de TEV (cu excepția TEV anterioare) cel puțin în primele 6 luni de tratament.	IIb	C

AC-AL, amiloidoză cardiacă cu lanțuri ușoare; TA, tensiune arterială; cTn, troponină cardiacă; IC, insuficiență cardiacă; HGMM, heparine cu greutate moleculară mică; MM, mielom multiplu; PN, peptide natriuretice; IP, inhibitori de proteazom; ETT, ecocardiografie transtoracică; TEV, tromboembolism venos.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivelul dovezilor.
[c]La fiecare 2 luni pentru pacienții tratați cu ixazomib oral.
[d]În funcție de severitatea IC și de tratament.
[e]Vezi Figura 18.[295,296,299]
[f]Doze mici de apixaban (2,5 mg de două ori pe zi) sau rivaroxaban (10 mg o dată pe zi).

5.5.8. Tratamentul cu inhibitori ai fibrosarcomului cu accelerare rapidă și ai kinazei reglată de semnalul extracelular activată de mitogen

Inhibitorii fibrosarcomului cu accelerare rapidă - rapidly accelerated fibrosarcoma - (RAF) -vemurafenib, dabrafenib și encorafenib - sunt autorizați pentru tratamentul melanomului metastatic cu mutație BRAF V600. Inhibitorii de kinază activată de semnalul extracelular activat de mitogen - mitogen - activated extracellular signal-regulated kinase - (MEK) - trametinib, cobimetinib, binimetinib și selumetinib - au demonstrat, de asemenea, o activitate clinică semnificativă la pacienții cu melanom al căror tumori conțin o mutație BRAF V600 și sunt în prezent utilizați în mare parte în combinație cu inhibitorii RAF. Principalele efecte CV care trebuie considerate sunt hipertensiunea arterială, EP și CTRCD, care sunt asociate cu toate combinațiile de inhibitori RAF și MEK, și prelungirea QTc, asociată numai cu co-administrarea cobimetinib și vemurafenib (Figura 19).[12,308,309] Tratamentul cu inhibitori RAF, singuri sau în combinație cu un inhibitor MEK, este asociat cu un risc crescut de IM și FA.[308] Pacienții cu cancer cu boli cardiovasculare preexistente au o frecvență crescută a evenimentelor adverse CV în timpul tratamentului cu inhibitori MEK și RAF și, prin urmare, se recomandă stratificarea riscului inițial.[12] Majoritatea complicațiilor cardiace induse de administrarea inhibitorilor MEK și RAF par să fie atribuite inhibitorului MEK, inhibitorul RAF potențând efectele toxice ale inhibitorului MEK.[310-313] Hipertensiunea arterială și LVD au fost de două ori mai frecvente atunci când inhibitorii MEK și RAF au fost administrați în comun, comparativ cu terapia unică cu inhibitor RAF.[314]CTRCD se poate manifesta oricând, din prima lună de terapie până la 2 ani de la terminarea tratamentului oncologic.[315] Se recomandă efectuarea unei ETT inițiale la pacienții cu risc moderat sau ridicat de CTR-CVT. În timpul tratamentului, este necesar să se monitorizeze TA la fiecare vizită și să se promoveze monitorizarea săptămânală în ambulatoriu în primele 3 luni și apoi lunar. La pacienții tratați cu cobimetinib/ vemurafenib, se recomandă efectuarea unui ECG la 2 și 4 săptămâni de la inițierea tratamentului și ulterior la fiecare 3 luni. La pacienții cu risc ridicat, trebuie

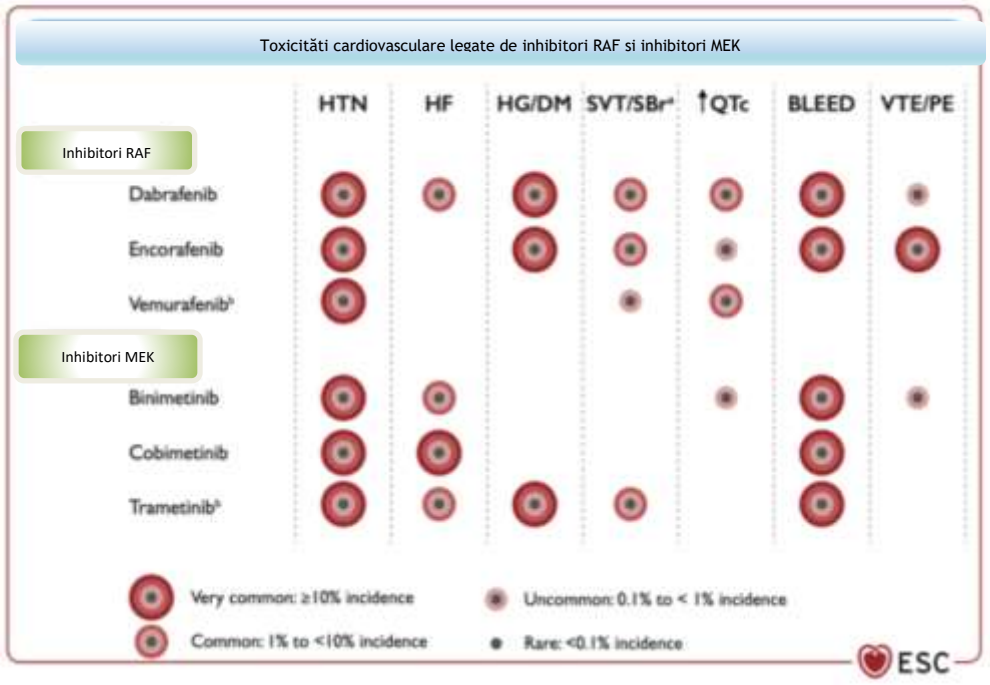

Figura 19 Tratamentul cu inhibitori ai fibrosarcomului cu accelerare rapidă și ai kinazei reglată de semnalul extracelular activată de mitogen

FA, fibrilație atrială; BLEED, risc crescut de sângerare; DM, diabet zaharat; EMA, Agenția Europeană pentru Medicamente; FDA, Food and Drug Administration; HF, insuficiență cardiacă; HG, hiperglicemie; HTN, hipertensiune arterială; MedDRA, dicționar medical pentru activități de reglementare; MEK, kinază reglată prin semnalul extracelular activat de mitogen; PE, embolie pulmonară; ↑QTc, prelungire corectată a intervalului QT; RAF, fibrosarcom rapid accelerat; SBr, bradicardie sinusală; SVT, tahicardie supraventriculară; TEV, tromboembolism venos. Reacțiile adverse raportate în mai multe studii clinice sau în timpul utilizării după punerea pe piață sunt enumerate în funcție de sistemul de organe (în MedDRA) și de frecvență. În cazul în care frecvența este necunoscută sau nu poate fi estimată din datele disponibile, a fost lăsat un spațiu gol. [a]Dabrafenib este asociat cu SBr. Encorafenib este asociat cu SVT. Vemurafenibul cauzează rar FA. Trametinib este legat de bradicardie în unele rapoarte ulterioare introducerii pe piață. [b]Edemele periferice sunt foarte frecvente. Figură elaborată pe baza informațiilor de prescriere EMA,[252] Informații de prescriere FDA.[253]

luată în considerare monitorizarea periodică a funcției ventriculare cu ecocardiografie la fiecare 6-12 luni. Medicamentele protectoare CV (cum ar fi inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei [IECA-I], blocantele receptorilor de angiotensină [BRA], și beta-blocantele) nu au fost evaluate la pacienții tratați cu inhibitori MEK și RAF, dar, din punct de vedere al modului de acțiune, beta-blocantele ar putea preveni CTRCD indusă de inhibitorii MEK. CaleaMEK/ERK are un efect protector cardiac, reglementat de semnalizarea beta-adrenergică, care controlează, de asemenea, calea p38 protein-kinazelor activate de mitogen, asociată cu efecte cardiotoxice. Beta-blocantele și-ar putea exercita efectele cardioprotectoare prin reducerea semnalizării p38.[315]

Tabel de recomandări 14 - Recomandări pentru evaluarea inițială a riscului și monitorizarea în timpul tratamentului combinat cu inhibitori ai fibrosarcomului cu accelerare rapidă și ai kinazei reglată de semnalul extracelular activată de mitogen

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Se recomandă monitorizarea TA la fiecare vizită clinică și monitorizarea săptămânală în ambulatoriu în primele 3 luni de tratament și apoi lunar.	I	C
La pacienții tratați cu cobimetinib/vemurafenib, se recomandă efectuarea unui ECG la 2 și 4 săptămâni de la inițierea tratamentului și, ulterior, la fiecare 3 luni.[c]	I	C
Ecocardiografia inițială este recomandată la toți pacienții cu risc ridicat și foarte ridicat care urmează să primească inhibitori combinați de RAF și MEK.	I	C
Ecocardiografia inițială poate fi luată în considerare la pacienții cu risc scăzut și moderat programați să primească inhibitori combinați de RAF și MEK.	IIb	C
Ecocardiografia trebuie luată în considerare la fiecare 4 luni în primul an la pacienții cu risc ridicat și foarte ridicat care primesc inhibitori combinați RAF și MEK.	IIa	C

TA, tensiune arterială; ECG, electrocardiogramă; MEK, kinaza reglată prin semnalul extracelular activat de mitogen; RAF, fibrosarcom rapid accelerat. [a]Clasa de recomandare.
[b]Nivelul dovezilor.
[c]Considerați o ECG și o nouă monitorizare în cazul oricărei creșteri a dozei (vezi Sectiunea 6.4.2).

5.5.9. Imunoterapia cu inhibitori ai punctelor de control imunitar

Imunoterapiile, care utilizează sistemul imunitar pentru a distruge celulele canceroase, se prezintă sub diferite forme, dar cele mai utilizate sunt ICI.[316] Punctele de control imunitar sunt proteine exprimate în celulele T care inhibă activarea lor atunci când intră în contact cu o celulă a organismului. ICI includ anticorpi monoclonali care blochează "frânele" sau regulatorii imunitari, antigenul 4 asociat limfocitelor T citotoxice (CTLA-4) (ipilimumab, tremelimumumab), moartea programată-1 (PD-1) (nivolumab, cemiplimab, pembrolizumab) și ligandul asociat mortii programate-1 (PD-L1) (atezolizumab, avelumab, durvalumab) exprimate în celulele canceroase, cu reacția imună citotoxică consecutivă. Prin blocarea legăturii acestor puncte de control cu proteinele lor partenere, ICI inhibă semnalul "off", activând celulele T și favorizând uciderea celulelor canceroase. Deși fiziopatologia lor nu este clar definită, ICI pot declanșa, de asemenea, o supraactivare a celulelor T împotriva țesuturilor necanceroase, ceea ce duce la reacții adverse legate de imunitate.[317] Reacțiile adverse CV legate de imunitate pot duce la complicații CV care pun în pericol viața, cum ar fi miocardită fulminantă, miopericardită, disfuncție cardiacă, aritmii sau infarct miocardic, ceea ce duce adesea la întreruperea tratamentului cu ICI.[318,319]

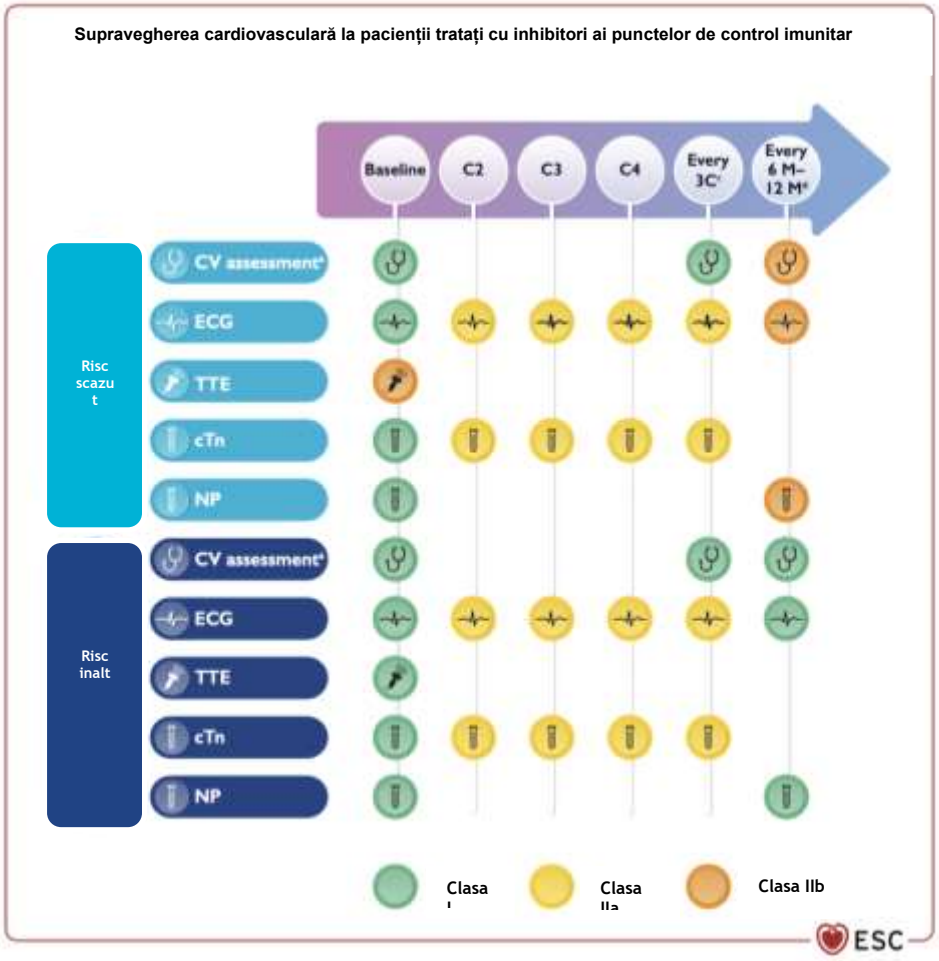

Figura 20 Supravegherea cardiovasculară la pacienții tratați cu inhibitori ai punctelor de control imunitar. BNP, peptid natriuretic atrial; BP, tensiune arterială; C, ciclu de chimioterapie; cTn, troponină cardiacă; CV, cardiovascular; CVD, boală cardiovasculară; CTRCD, disfuncție cardiacă legată de terapia împotriva cancerului; ECG, electrocardiogramă; HbA1c, hemoglobină glicată; ICI, inhibitori ai punctelor de control imunitar; M, luni; NP, peptide natriuretice (inclusiv BNP și NT-proBNP); NT-proBNP, capătul N-terminal al precursorului peptidului natriuretic atrial; ETT, ecocardiografie transtoracică. [a]Incluzând examenul fizic, TA, profilul lipidic și HbA1c. [b] ICI duala, combinație ICI-terapie cardiotoxică, evenimente non-CV legate de ICI, CTRCD sau CVD anterioare. [c]La fiecare trei cicluri până la finalizarea tratamentului pentru a detecta toxicitatea CV subclinică legată de ICI. [d]La pacienții care necesită tratament ICI pe termen lung (12 luni).

Cea mai mare serie de cazuri de 122 de pacienți cu miocardită asociată cu ICI a evidentiat un debut timpuriu al simptomelor (medie de 30 de zile de la expunerea inițială la ICI) și rata de deces de pana la 50%.[320] Evenimentele CV târzii (90 de zile) sunt mai puțin bine caracterizate, dar în general cuprind un risc mai mare de IC nedeterminata de inflamatie, aterosclerozǎ progresivă, hipertensiune arterială și rate de mortalitate mai crescute.[321] Alte tipuri de toxicități CV descrise în timpul tratamentului cu ICI sunt IM, bloc AV, aritmii supraventriculare și ventriculare, moarte subită, sindromul Takotsubo-like, IC non-inflamatorie, hipercolesterolemie, pericardită, efuziune pericardică, accident vascular cerebral ischemic și TEV.[322] O meta-analiză care a inclus 32 518 pacienți care au primit tratament cu ICI a raportat un risc crescut de miocardită, boli pericardice, IC, dislipidemie, IM și ischemie arterială cerebrală.[323] Situatiile associate cu un risc inițial ridicat de toxicitate CV legată de ICI includ tratamentul dublu cu ICI (de exemplu, ipilimumab și nivolumab), tratamentul combinat cu ICI și alte terapii cardiotoxice, precum și pacienții cu evenimente non-CV legate de ICI sau cu CTRCD sau CVD anterioare (Figura 20).[324,325] Toți pacienții care urmează un tratament cu ICI trebuie să efectueze un ECG și o dozare de troponină la momentul inițial (Figura 20).[326-329] Pacienții cu risc ridicat trebuie să efectueze, în plus, o evaluare ETT la momentul inițial. Din cauza lipsei de recomandări bazate pe dovezi, monitorizarea tratamentului cu ICI este o provocare. Odată începută terapia, trebuie monitorizate ECG, cTn și NP.[330-332] În studiul JAVELIN, care a evaluat avelumab plus axitinib față de sunitinib, nu s-a observat nicio valoare clinică pentru monitorizarea de rutină a ETT în timpul tratamentului la pacienții asimptomatici.[333] Cu toate acestea, la pacienții cu risc ridicat și la cei cu niveluri inițiale ridicate de cTn, poate fi luată în considerare monitorizarea ETT. La pacienții care prezintă anomalii ECG, noi modificări ale biomarkerilor sau noi simptome cardiace în orice moment, se recomandă cu tărie o evaluare cardio-oncologică promptă, inclusiv ETT pentru evaluarea FEVS și GLS și CMR atunci când se suspectează miocardită (Tabelul 3).[334]

Tabelul de recomandări 15- Recomandări pentru evaluarea inițială a riscului și monitorizarea în timpul imunoterapiei

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
ECG și măsurătorile NP și cTn se recomandă la toți pacienții înainte de începerea tratamentului cu ICI.[333]	I	B
Ecocardiografia este recomandată la pacienții cu risc ridicat[c] înainte de începerea tratamentului cu ICI.[333]	I	B
Ecocardiografia poate fi luată în considerare la toti pacienții înainte de începerea tratamentului cu ICI.	IIb	C
Trebuie avute în vedere măsurători seriate ale ECG și cTn înainte de dozele 2, 3 și 4 de ICI și, dacă sunt normale, trebuie efectuate la fiecare trei doze până la terminarea tratamentului pentru a detecta toxicitatea CV subclinică legată de ICI.[333]	IIa	B
Evaluarea CV[d] este recomandată la fiecare 6-12 luni la pacienții cu risc ridicatc care necesită tratament ICI pe termen lung (>12 luni).[321–323,335,336]	I	C
Evaluarea CV[d] poate fi luată în considerare la fiecare 6-12 luni la toți pacienții care au nevoie de tratament cu ICI pe termen lung (>12 luni).	IIb	C

NP, peptid natriuretic de tip B; TA, tensiune arterială; cTn, troponină cardiacă; CTRCD, disfuncție cardiacă legată de terapia împotriva cancerului; CV, cardiovascular; CVD, boală cardiovasculară; ECG, electrocardiogramă; HbA1c, hemoglobină glicată; ICI, inhibitori ai punctelor de control imunitar; NP, peptide natriuretice; NT-proBNP, portiunea N-terminala a precursorului peptidului natriuretic atrial
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivelul dovezilor.
[c]ICI dublă, combinație ICI-terapie cardiotoxică; evenimente non-CV legate de ICI, CTRCD anterior sau CVD.
[d]Examen fizic, TA, NP (BNP sau NT-proBNP), profil lipidic, HbA1c și ECG.

5.5.10. Terapii de deprivare androgenică pentru cancerul de prostată

Terapia de deprivare de androgeni (ADT) este prescrisă la 40% dintre bărbații cu cancer de prostată ca terapie neoadjuvantă și/sau adjuvantă la RT sau pentru recidiva biochimică după intervenția chirurgicală pentru cancer de prostată. Agoniștii hormonului eliberator de gonadotropină (GnRH) sunt cei mai frecvent prescrisi ADT. Cu toate acestea, agoniștii GnRH sunt asociați cu un risc CV crescut și cu o mortalitate crescută, în special la pacienții cu cancer de prostată cu vârsta de 60 de ani.[337,338] Stratificarea riscului de bază la pacienții care necesită agoniști GnRH depinde de riscul de boală vasculară (Figura 21)[339,340]. Nu au fost elaborate calculatoare dedicate riscului de toxicitate CV pentru pacienții care primesc ADT. Autorii au fost de acord să recomande SCORE2 sau SCORE2-OP pentru a stratifica riscul CV la pacienții care primesc ADT fără CVD anterioară.[19]

Utilizarea antagoniștilor GnRH reprezintă o alternativă în tratamentul cancerului de prostată, iar datele preclinice și clinice (studiul HERO)[341] sugerează că utilizarea antagoniștilor GnRH este asociată cu o mortalitate generală și evenimente CV semnificativ mai mici comparativ cu agoniștii.[342] Cu toate acestea, sunt necesare mai multe cercetări în acest domeniu. În studiul PRONOUNCE, nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește MACE la 1 an între Degarelix (un antagonist GnRH) și Leuprolidă (un agonist GnRH), deși studiul a fost întrerupt prematur.[343] Au fost detectate rate mai scăzute ale evenimentelor CV în comparație cu studiile anterioare, iar toți pacienții au fost examinați de un cardiolog la înrolare (ceea ce a condus la un management optim al CVRF).[343]

Principalele efecte CV care trebuie avute în vedere sunt hipertensiunea arterială, DM, cardiopatia ischemică (IHD) și CTRCD.[339,344] ADT este rar asociată cu prelungirea QTc și rareori provoacă torsada varfurilor (TdP) prin blocarea efectelor testosteronului asupra repolarizării ventriculare.[345,346] Se recomandă monitorizarea ECG și corectarea factorilor de prelungire a QT precipitanti (vezi secțiunea 6.4.2; Tabelul 9; Date suplimentare, tabelul S13)[340,347,348] în timpul tratamentului cancerului de prostată dacă intervalul QTc de bază este prelungit.[49,339,340,347,349,350]

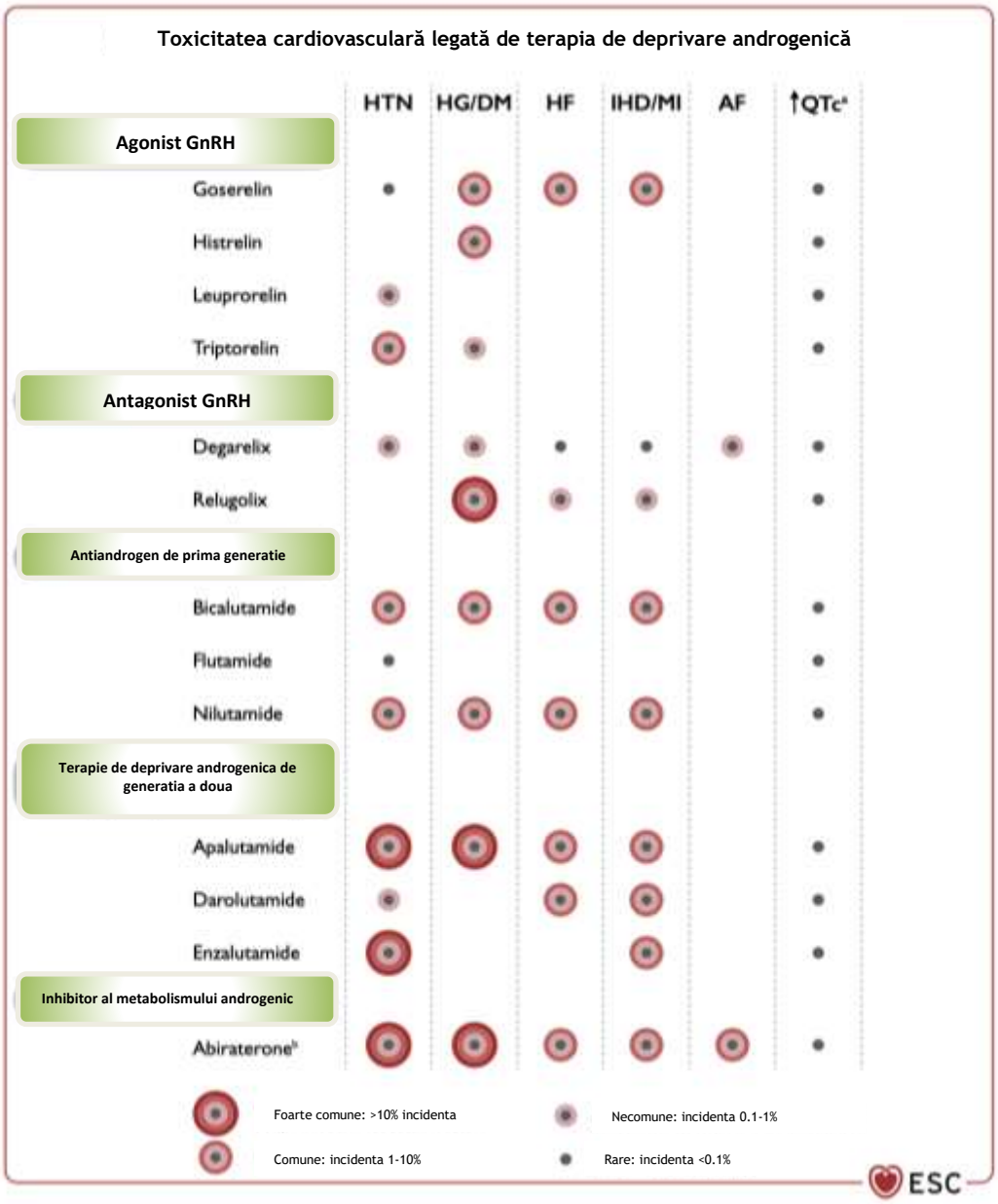

Figura 21 Toxicitatea cardiovasculară legată de terapia de deprivare androgenică. ADT, terapie de deprivare androgenică; FA, fibrilație atrială; DM, diabet zaharat; EMA, Agenția Europeană pentru Medicamente; FDA, Food and Drug Administration; GnRH, hormon eliberator de gonadotropină; IC, insuficiență cardiacă; HG, hiperglicemie; HTN, hipertensiune arterială; IHD, cardiopatie ischemică; MedDRA, dicționar medical pentru activități de reglementare; MI, infarct miocardic; ↑QTc, prelungirea intervalului QT corectat; TdP, torsada vârfurilor. Reacțiile adverse raportate în mai multe studii clinice sau în timpul utilizării după punerea pe piață sunt enumerate în funcție de sistemul de organe (în MedDRA) și de frecvență. În cazul în care frecvența nu este cunoscută sau nu poate fi estimată din datele disponibile, a fost lăsat un spațiu gol. [a]ADT poate prelungi intervalul QTc. La pacienții cu antecedente de factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienții care primesc concomitent produse medicamentoase care ar putea prelungi intervalul QT, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc, inclusiv potențialul de TdP, înainte de inițierea tratamentului. [b]Risc crescut de prelungire a QTc în asociere cu ADT.[49,339,340,349,350] Figura elaborată din informațiile pentru prescriere EMA,[252] Informații pentru prescriere FDA.[253]

Tabelul de recomandări 16 - Recomandări pentru evaluarea inițială a riscului și monitorizarea în timpul terapiei de deprivare de androgeni pentru cancerul de prostată

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Evaluarea riscului CV[c] de baza și estimarea riscul de boli cardiovasculare fatale și non-fatale la 10 ani cu SCORE2 sau SCORE2-OP[d] este recomandată la pacienții tratați cu ADT fără antecedente CVD.19,341,342	I	B
Se recomandă efectuarea de ECG-uri inițiale și seriate la pacienții cu risc de prelungire a QTc în timpul tratamentului cu ADT.[e,339-342]	I	B
Un antagonist GnRH trebuie luat în considerare la pacienții cu CAD[f] simptomatică preexistentă care necesită ADT.[341,342]	IIa	B
Evaluarea anuală a riscului CV[c] este recomandată în timpul ADT..19,339,341,342	I	B

ACS, sindroame coronariene acute; ADT, terapie de deprivare a androgenilor; BP, tensiune arterială; CAD, boală coronariană; CCS, sindroame coronariene cronice; CV, cardiovascular; CVD, boală cardiovasculară; ECG, electrocardiogramă; GnRH, hormon de eliberare a gonadotropinei; HbA1c, hemoglobină glicată; QTc, interval QT corectat; SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2 – estimarea sistematica a riscului coronarian-22; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons.- estimarea sistematica a riscului coronarian pentru persoane vârstnice
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivelul dovezilor
[c]Se recomandă evaluarea TA, lipide, glucoză a jeun, HbA1c, ECG și educația pacientului privind stilul de viață sănătos și controlul factorilor de risc din stilul de viață.
[d]SCORE2 (<70 ani) sau SCORE2-OP (≥70 ani) stratificarea riscului CV: ,50 ani: risc scăzut <2,5%, risc moderat 2,5% până la ,7,5%, risc ridicat ≥7,5%; 50-69 ani: risc scăzut <5%; risc moderat 5% până la 10%; risc ridicat ≥10%; ≥70 ani: risc scăzut <7,5%, risc moderat 7,5% până la ,15%, risc ridicat ≥15%.
[e]Vezi tabelul 9.
[f]CCS și ACS.

5.5.11. Terapii endocrinologice pentru cancerul de sân

Terapia endocrină este un tratament obișnuit, deoarece 65-70% din toate pacientele cu BC precoce și metastatic dezvoltă o boală cu receptori hormonali pozitivi.[22] Modulatorii selectivi ai receptorilor de estrogen (tamoxifen, toremifene) sau inhibitorii de aromatază (IA) (letrozol, anastrozol sau exemestan) sunt recomandați în BC precoce (EBC) în funcție de statusul menopauzal, comorbidități și riscul de recidivă a bolii. Utilizarea IA în combinație cu inhibitori ai kinazei dependente de ciclicină (CDK) 4/6 este recomandată ca terapie de primă sau a doua linie la pacientele cu BC metastatică ce au receptori hormonali pozitivi/HER2-negativi. Utilizarea IA crește riscul de dislipidemie, sindrom metabolic, hipertensiune arterială, IC și infarct miocardic.339 În cadrul studiului ATAC ("Arimidex" și Tamoxifen singur sau în combinație), pacientele tratate cu anastrozol și care prezentau o boală coronariană preexistentă au prezentat mai multe evenimente CV (17% vs. 10%) și o creștere a nivelului de colesterol (9% vs. 5%) decât cele tratate cu tamoxifen.[351,352] În mod similar, IC a fost semnificativ mai frecventa în cazul letrozolului comparativ cu tamoxifenul în studiul BIG (Breast International Group)[1-98.353] Durata mai lungă a tratamentului cu IA a fost asociată cu șanse mai mari de apariție a bolilor cardiovasculare în două meta-analize mari.[354,355] Riscul semnificativ crescut de TEV a fost demonstrat în mod constant cu utilizarea tamoxifenului [351,353] și nu este recomandat la pacientele cu risc trombotic. S-a constatat că toremifena și tamoxifenul în doze mari prelungesc intervalul QTc[339,340]; cu toate acestea, nu au fost publicate date privind riscul la pacientele tratate cu doza standard de tamoxifen utilizată în BC (20 mg/zi).Riscurile de TEV, hipercolesterolemie și boli cardiovasculare trebuie discutate cu pacienții, recunoscând în același timp că beneficiile absolute ale prevenirii recidivei BC depășesc de obicei riscurile CV.[339] La pacienții <70 de ani fără manifestări clinice de boală aterosclerotică, se recomandă estimarea riscului de MCV fatale și non-fatale pe 10 ani cu SCORE2 (dacă ≥70 de ani cu SCORE2-OP).[19] Nivelul colesterolului și TA trebuie monitorizate în mod regulat la pacienții care primesc IA.[356] Activitatea fizică și o dietă sănătoasă sunt, de asemenea, recomandate pentru a reduce greutatea și nivelul colesterolului. Renunțarea la fumat este puternic recomandată pentru a reduce riscul CV (de exemplu, CAD în timpul tratamentului cu IA și TEV în timpul tratamentului cu tamoxifen).

Tabelul de recomandări 17 - Recomandări pentru evaluarea inițială a riscului și monitorizarea în timpul terapiei endocrine pentru cancerul de sân

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Evaluarea inițială a riscului CV[c] și estimarea riscului de boli cardiovasculare fatale și non-fatale la 10 ani cu SCORE2 sau SCORE2-OP[d,e] este recomandată la pacientele cu BC care primesc terapii endocrine fără CVD preexistente.[19]	I	C
Evaluarea anuală a riscului CV[c] este recomandată în timpul terapiei endocrine la pacienții cu BC cu risc ridicat de evenimente CV (fatale și non-fatale) pe 10 ani, in conformitate cu SCORE2/SCORE2-OP.[d,e]	I	C
Evaluarea riscului CV[c] ar trebui să fie luată în considerare la fiecare ani la pacienții cu BC cu risc scăzut sau modera de evenimente CV (fatale și non-fatale) pe 10 ani în conformitate cu SCORE2/SCORE-OP.[d,e]	IIa	C

BC, cancer de sân; BP, tensiune arterială; CV, cardiovascular; CVD, boală cardiovasculară; ECG, electrocardiogramă; HbA1c, hemoglobină glicată; SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2- estimarea sistematica a riscului coronarian 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Estimation 2- Older persons- estimarea sistematica a riscului coronarian pentru persoane varstnice.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivelul de evidență.
[c]Monitorizarea TA, lipide, glucoză a jeun, HbA1c, ECG și educația pacienților privind stilul de viață sănătos și controlul factorilor de risc din stilul de viață.
[d]Sau alte scoruri validate de risc CV.
[e]SCORE2 (,70 ani) sau SCORE2-OP (≥70 ani) stratificarea riscului CV: 50 ani: risc scăzut ,2,5%, risc moderat 2,5% până la ,7,5%, risc ridicat ≥7,5%; 50-69 ani: risc scăzut ,5%; risc moderat 5% până la ,10%; risc ridicat ≥10%; ≥70 ani: risc scăzut ,7,5%, risc moderat 7,5% până la15%, risc ridicat ≥15%.19

5.5.12. Inhibitori ai kinazei dependente de ciclină 4/6

Utilizarea inhibitorilor CDK 4/6 (palbociclib, ribociclib și abemaciclib) în asociere cu terapia endocrină este aprobată pentru tratamentul pacienților cu BC metastatică cu receptori hormonali pozitivi/ HER2-negativi. Această combinație a dus la îmbunătățiri ale supraviețuirii fără progresie și, în unele studii, ale supraviețuirii globale.[357-359] Inhibitorii CDK 4/6 au demonstrat un potențial de prelungire a QT,[339,360] în special cu ribociclib. Studiile de fază III cu ribociclib au încorporat monitorizarea ECG de rutină.[361-368] Se recomandă efectuarea inițială de ECG, care ulterior ar trebui repetat în ziua 14 a primului ciclu, înainte de al doilea ciclu, în caz de creștere a dozei și conform indicațiilor clinice.[357]

La pacienții care au deja sau sunt la risc înalt de a dezvolta prelungirea intervalului QT (*Secțiunea 6.4.2*), riscurile și beneficiile pentru ribociclib ar trebui discutate cu o MDT (echipă multidisciplinară). Subliniem faptul că utilizarea ribociclibului ar trebui evitată în combinație cu medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT și/sau inhibitori puternici ai CYP3A.[357]

Conform informațiilor de prescripție, nu este recomandată asocierea de ribociclib cu tamofixen, din cauza unui risc înalt de prelungire a intervalului QTc.[252,367]

Recomandări Tabelul 18 — Recomandări pentru evaluarea inițială a riscului și monitorizarea acestuia în timpul terapiei cu inhibitori de kinaza 4/6 dependenți de ciclină

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Se recomandă monitorizarea inițială a QTc[c,d] și ulterior în ziua 14 și în ziua 28 la toți pacienții cu neoplazie care primesc ribociclib.[361,365,367,368]	I	A
Monitorizarea QTc[c,d] este recomandată la pacienții tratați cu ribociclib în caz de orice creștere a dozei.[361,365,367,368]	I	B
Monitorizarea QTc[c,d] ar trebui luată în considerare la pacienții tratați cu palbociclib sau abemaciclib care au un interval QTc peste limita normală[c] sau alte afecțiuni care pot prelungi intervalul QTc.[e]	IIa	C

© ESC 2022

QTc, interval QT corectat; QTcF, interval QT corectat prin metoda de corecție Fridericia.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.
[c]Intervalul QT corectat prin metoda de corecție Fridericia (QTcF = QT/$\sqrt[3]{RR}$) este metoda preferată la pacienții cu neoplazie. Limita superioară de 99% din normal pentru valorile QTc în populația generală este de 450 ms pentru bărbați și 460 ms pentru femei.[369]
[d]Potrivit Agenției Europene a Medicamentului: (1) ribociclib ar trebui întrerupt atunci când QTcF >480 ms; (2) dacă prelungirea QTcF se remite la <481 ms, se reia tratamentul cu aceeași doză; (3) în caz de reapariție a prelungirii QTcF ≥ 481 ms, se întrerupe doza până când QTcF <481 ms și apoi se reia ribociclib cu următoarea doză inferioară. [e]Vezi *Secțiunea 6.4.2* și *Tabelul 8*.

5.5.13.Inhibitori kinazici ai limfomului anaplazic

Pacienții cu neoplazie tratați cu inhibitori kinazici ai limfomului anaplazic (ALK) pot dezvolta reacții adverse cardiovasculare, inclusiv bradicardie sinusală, bloc AV, prelungirea intervalului QTc, hipertensiune arterială, hiperglicemie și dislipidemie.[370,371] SCA și IC au fost rareori descrise sub tratament cu crizotinib.[372] Este recomandată efectuarea unui ECG înainte de inițierea inhibitorilor ALK, în special crizotinib, iar ulterior se mai poate efectua ECG la 4 săptămâni după începerea tratamentului și la fiecare 3-6 luni după aceea, în special dacă ECG-ul inițial este anormal. Monitorizarea TA la domiciliu ar trebui luată în considerare la pacienții tratați cu brigatinib sau lorlatinib. Pacienții care primesc tratament cu lorlatinib sau crizotinib ar trebui să își monitorizeze nivelul de colesterol la fiecare 3-6 luni și să beneficieze de tratament în caz de hipercolesterolemie.

5.5.14.Inhibitori ai receptorului factorului de creștere epidermic

Osimertinibul este un inhibitor de tirozin kinaza (TKI) al receptorului factorului de creștere epidermic (EGFR) ireversibil, cu administrare orală, aprobat pentru pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici care exprimă mutații EGFR. Date recente au arătat că osimertinibul se asociază cu un risc înalt de prelungire a intervalului QTc, FA, TEV, disfuncție de VS și IC (*Figura 22*).[373,374] Un studiu pe 123 de pacienți cu cancer pulmonar fără celule mici cu mutații EGFR tratați cu osimertinib a raportat o incidență de 4,9% a IC sau IM și o scădere semnificativă a FEVS <53% la 11% dintre pacienții evaluați prin ETT (ecocardiografie transtoracică).[375] Hipertensiunea arterială preexistentă și vârsta înaintată sunt factori de risc pentru disfuncția de VS și IC (incidență de 3,9%, respectiv 2,6%).[376] Disfuncția de VS și IC au fost mai frecvente în timpul primului an de tratament.[376]

Se recomandă stratificarea inițială a riscului CV, precum și efectuarea de ECG și ETT înainte de inițierea tratamentului cu osimertinib. Evaluarea ecocardiografică la fiecare 3 luni ar trebui luată în considerare pentru a identifica disfuncția de VS nou apărută pe parcursul tratamentului cu osimertinib. Se recomandă, de asemenea, monitorizarea atentă a nivelului seric de magneziu pentru a minimiza riscul de hipomagnezemie indusă de Osimertinib și prelungire a intervalului QTc.

Recomandări Tabelul 19 — Recomandări pentru evaluarea inițială a riscului și monitorizarea acestuia în timpul terapiei cu inhibitori kinazici ai limfomului anaplazic si inhibitori ai receptorului factorului de creștere epidermal

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Evaluarea inițială a riscului CV[c] este recomandată înaintea inițierii tratamentului cu inhibitori ai ALK și inhibitori ai EGFR.	I	C
Ecocardiografia inițială este recomandată la toți pacienții cu neoplazie înainte de inițierea tratamentului cu osimertinib.[376]	I	B
Monitorizarea TA la domiciliu ar trebui luată în considerare la pacienții tratați cu brigatinib, crizotinib sau lorlatinib.	IIa	C
Evaluarea nivelului de colesterol la fiecare 3-6 luni ar trebui luată în considerare la pacienții tratați cu crizotinib și lorlatinib.	IIa	C
Evaluarea ecocardiografică la fiecare 3 luni ar trebui luată în considerare în timpul tratamentului cu osimertinib.[376]	IIa	B
Efectuarea de ECG la 4 săptămâni de la inițierea tratamentului și apoi la fiecare 3-6 luni ar trebui luată în considerare în timpul tratamentului cu inhibitori ai ALK.	IIa	C

© ESC 2022

ALK, kinaza limfomului anaplazic; TA, tensiune arteriala; CV, cardiovascular; ECG, electrocardiogramă; EGFR, receptor al factorului de crestere epidermal; HbA1c, hemoglobina glicozilată.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.
[c]Examen clinic, măsurarea TA, ECG, profil lipidic și măsurarea HbA1c.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

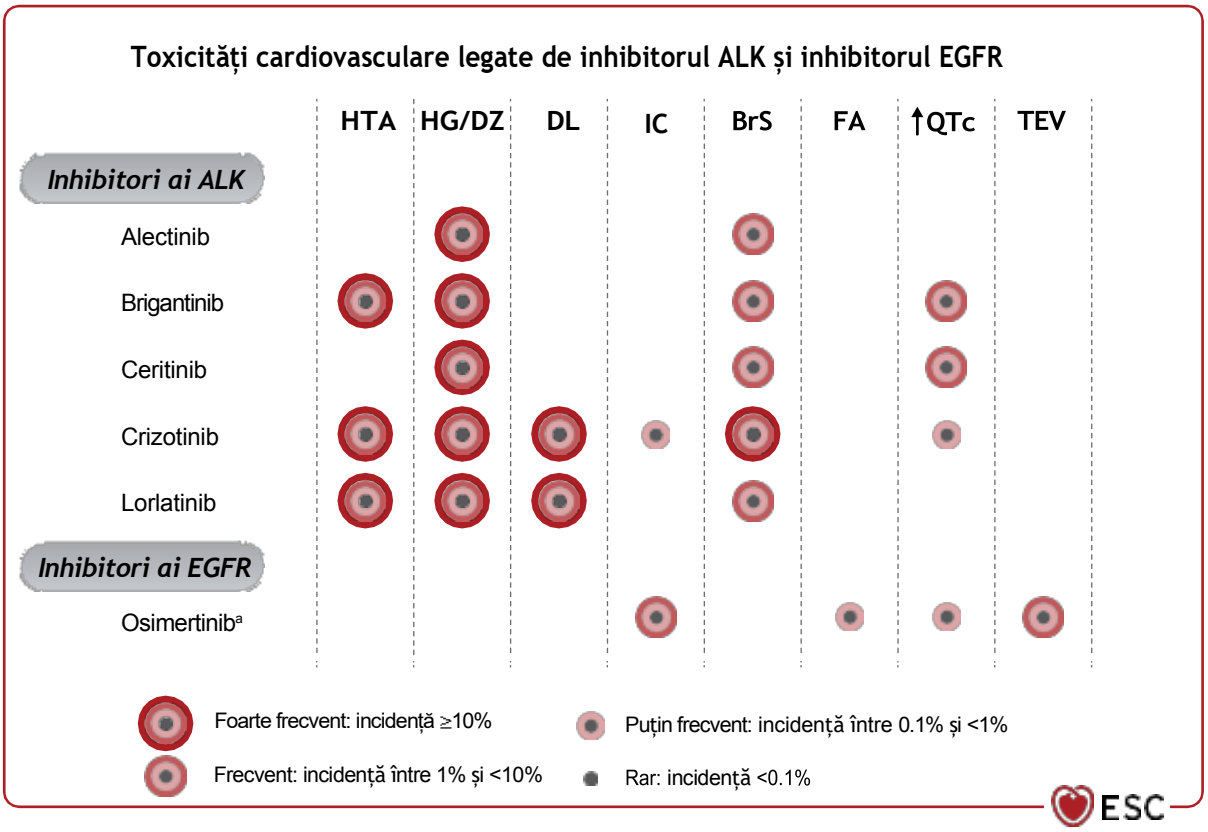

Figura 22 Toxicități cardiovasculare legate de inhibitorul kinazic al limfomului anaplazic și inhibitorul receptorului factorului de creștere epidermal. FA, fibrilație atrială; ALK, kinaza limfomului anaplazic; DL, dislipidemie; DZ, diabet zaharat; EGFR, receptorul factorului de creștere epidermal; EMA, Agenția Europeana a Medicamentului; FDA, Food and Drug Administration; IC, insuficiență cardiacă; HG, hiperglicemie; HTA, hipertensiune; MedDRA, dicționar medical pentru activități de reglementare;
↑QTc, prelungirea intervalului QT corectat; BrS, bradicardie sinusală; TEV, trombembolism venos. Reacțiile adverse raportate în mai multe studii clinice sau în timpul administrării medicamentului după ce acesta a fost aprobat pentru utilizare sunt enumerate și clasate în funcție de sisteme și organe (în MedDRA), dar și în funcție de frecvență. Dacă frecvența este necunoscută sau nu poate fi estimată din datele disponibile, a fost lăsat spațiu liber. [a]Osimertinibul crește riscul de hipomagneziemie. Figură concepută pe baza informațiilor de prescriere a EMA,[252] și a informațiilor de prescriere a FDA.[253]

5.5.15.Terapii ce vizează antigenul chimeric al receptorului celulelor T si limfocitele infiltrative tumorale

Terapia CAR-T este utilizată pentru tratamentul leucemiei limfocitare acute și al limfoamelor cu celule B agresive.[377] Deși incidența raportată este variabilă, există o recunoaștere tot mai mare a asocierii între terapia CAR-T și CTR-CVT (toxicitate cardiovasculară legată de terapia anti-neoplazică), inclusiv disfuncție de VS, IC, aritmii cardiace, revărsat pericardic, TTS (sindrom Takotsubo) și stop cardiac.[378–383] Majoritatea toxicităților CV descrise s-a dovedit a fi asociată cu apariția sindromului de eliberare de citokine (CRS).[377,384] Evaluarea CV inițială, cu efectuare de ECG și recoltare de PN (peptide natriuretice) și cTn este recomandată la toți pacienții. De asemenea, evaluarea inițială prin ETT ar trebui luată în considerare, în special la pacienții cu FRCV și BCV pre-existente. După administrarea terapiei CAR-T, pacienții pot dezvolta sindroame inflamatorii sistemice.[385] Suspiciunea de CRS ar trebui ridicată atunci când un pacient dezvoltă febră, cu sau fără tahipnee, tahicardie, hipotensiune, hipoxie și/sau alte disfuncții terminale de organ la un interval de câteva ore până la câteva zile de la tratament.[385] Un indice ridicat de suspiciune este necesar pentru a diagnostica CRS și pentru a-l diferenția de alte afecțiuni care apar în aceste împrejurări (infecții, IC, reacții medicamentoase și EP - embolia pulmonară).[378,386] În rândul adulților, a existat o corelație între CRS și evenimentele CV. O creștere a cTn este frecvent observată la pacienții cu CRS și este asociată cu un risc crescut de evenimente CV ulterioare.[378] Într-un studiu retrospectiv de farmacovigilență recent efectuat, CAR-T a fost asociată cu apariția de tahiaritmii (FA cel mai frecvent, urmată de aritmii ventriculare), cardiomiopatie, precum și boli pleurale și pericardice.[379] La nivel global, rata de mortalitate a evenimentelor adverse CV și pulmonare a fost de 30,9%.[378,379,387] Evaluarea cardiologică precoce la pacienții cu creștere de cTn ar trebui să includă PN, ECG și ecocardiografie (vezi *Secțiunea 6.1.4* pentru management).[388]

Terapia celulară de tip adoptiv cu limfocite infiltrative tumorale (TIL) a apărut ca o opțiune de tratament eficientă pentru melanomul metastatic în stadiul III/IV nerezecabil. În ceea ce privește TIL, toxicitatea CV pare să fie legată de toxicitatea miocardică și vasculară directă.[380] Evaluarea inițială și monitorizarea CV ulterioară în cazul terapiilor TIL se recomandă a fi efectuată în aceeași secvență ca pentru terapiile CAR-T.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

Recomandări Tabelul 20 — Recomandări pentru evaluarea inițială a riscului și monitorizarea acestuia în timpul terapiilor ce vizează antigenul chimeric al receptorului celulelor T si limfocitele infiltrative tumorale

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Evaluarea inițială prin ECG, PN și cTn este recomandată la toți pacienții cu neoplazie înainte de inițierea terapiilor CAR-T și TIL.[388]	I	C
Evaluarea ecocardiografică inițială este recomandată la pacienții cu BCV pre-existentă înaintea inițierii tereapiilor cu CAR-T și TIL.[388]	I	C
Evaluarea ecocardiografică inițială ar trebui luată în considerare înaintea inițierii tereapiilor cu CAR-T și TIL.[388]	IIa	C
Recoltarea de PN, cTn și evaluarea ecocardiografică sunt recomandate la pacienții care dezvolta CRS de ASTCT ≥ 2.[c,378,388]	I	C

© ESC 2022

ASTCT, Societatea Americană pentru Transplant și Terapie Celulară; CAR-T, antigenul chimeric al receptorului celulelor T; CRS, sindromul de eliberare de citokine; cTn, troponina cardiacă; BCV, boală cardiovasculară; ECG, electrocardiogramă; PN, peptide natriuretice; TIL, limfocite infiltrative tumorale.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.
[c]Determinarea gradului de CRS conform clasificării ASTCT: Grad 1: febră; Grad 2: febră ȘI hipotensiune care nu necesită vasopresoare ȘI/SAU hipoxie care necesită oxigenoterapie cu debit scăzut pe cale nazală; Grad 3: febră ȘI hipotensiune care necesită un vasopresor ± vasopresină ȘI/SAU hipoxie care necesită canulă nazală cu debit crescut, mască facială, mască non-rebreather sau mască Venturi; Grad 4: febră ȘI hipotensiune care necesită mai multe vasopresoare, fără a include vasopresina ȘI/SAU hipoxie care necesită presiune pozitivă a căilor respiratorii.

5.5.16. Radioterapia

RT crește riscul de a dezvolta BCV și boală arterială periferică (BAP). [173,389-394] Există dezbateri în desfășurare cu privire la cea mai sigură doză de radiații, care substructuri cardiace sunt cele mai predispuse leziunilor induse de RT și care sunt cele mai adecvate strategii pentru a minimiza BCV legată de RT.[395,396] Cordul este considerat un „organ la risc" din punct de vedere al radiosensibilității și expunerea acestuia la radiații trebuie menținută la un nivel cât mai scăzut posibil, întrucât nu există o doză „sigură" (*Figura 23*).[389,390] Se recomandă clasificarea riscului de toxicitate CV indusă de RT în funcție de MHD (doza medie a cordului)[389,397] în favoarea clasificării în funcție de doza prescrisă, care poate să nu reflecte cu exactitate expunerea cardiacă la radiații (de ex: o doză prescrisă de 35 Gray [Gy] la aproximativ 70% din cord este echivalentă cu aproximativ 25 Gy MHD, în timp ce o doză prescrisă de 35 Gy la aproximativ 40% din cord este echivalentă cu aproximativ 15 Gy MHD). Cu toate acestea, MHD nu este o măsurătoare perfectă și, la unii pacienți, o porțiune foarte mică a cordului poate fi expusă unei doze foarte mari de radiații, prezentând astfel un risc substantial, în ciuda unui MHD scăzut.[398] Prin urmare, în funcție de distribuția dozei și de expunerea substructurilor cardiace specifice, precum și de FRVC, echipa terapeutica poate încadra pacientul într-o categorie de risc mai înalt.[397,399-401]

Strategiile de prevenție și atenuare a complicațiilor CV ale RT s-au concentrat pe reducerea expunerii la radiații a cordului și a substructurilor CV în timpul tratamentului anti-neoplazic și includ următoarele:

(1) Modificarea managementului neoplazic astfel încât să excludă RT. Acest lucru subliniază importanța integrării unei evaluări cardio-oncologice personalizate.[402-404]
(2) Modificarea dozei și a volumului tratamentelor RT, acolo unde este posibil. Protocoalele RT ar trebui să vizeze volumul minim atribuibil dozei minime necesare pentru a obține beneficiul clinic dorit. Modificarea tehnicilor de administrare pentru a reduce expunerea cordului la radiații ar trebui să determine o scădere considerabilă a riscului. Strategii moderne care să scutească cordul de radiații includ: utilizarea optimă a tehnologiilor RT moderne ce folosesc fotoni modulați în intensitate; utilizarea tehnicilor de inspir profund-menținere a respirației sau altor tehnici respiratorii în cancerul de sân,[405] limfom[406] și cancerul pulmonar[407]; sau utilizarea RT ghidate imagistic pentru a asigura acuratețea livrării și a terapiei cu fascicul de protoni.[408]

Incidența evenimentelor cardiace după RT poate varia în funcție de factorii de risc ai pacientului, dar și de efectele sinergice ale radiațiilor cu alte tratamente anti-neoplazice cardiotoxice.[12,173]

Nu există măsuri de prevenție secundară specifice RT cunoscute (de ex: tratamente medicamentoase) pentru a reduce riscul de evenimente CV după RT. Cu toate acestea, având în vedere importanța cunoscută a FRCV convenționali asupra incidenței evenimentelor legate de RT, optimizarea FRCV modificabili este recomandată tuturor pacienții înainte și după RT.

Recomandări Tabelul 21 — Recomandări pentru evaluarea inițială a riscului pacienților înainte de radioterapie cu un volum care include cordul

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Evaluarea inițială a riscului CV[c] și estimarea riscului de BCV fatală și non-fatală la 10 ani cu SCORE2 sau SCORE2-OP[d] este recomandată.[19,389]	I	B
Evaluare ecocardiografică inițială ar trebui luată în considerare la pacienții cu BCV cunoscută înainte de RT cu un volum care include cordul.	IIa	C

© ESC 2022

TA, tensiune arterială; CV, cardiovascular; BCV, boală cardiovasculară; ECG, electrocardiogramă; HbA1c, hemoglobina glicozilată; RT, radioterapie; SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Estimation 2—Older Persons.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.
[c]TA, lipide, glicemia pe nemâncate, HbA1c, ECG și educarea pacientului privind stilul de viață sănătos și controlul factorilor de risc ce privesc stilul de viață.
[d]SCORE2 (<70 ani) sau SCORE2-OP (≥70 ani), Stratificarea riscului CV: <50 ani: risc scăzut: <2,5%, risc moderat: de la 2.5% până la <7,5%, risc înalt: ≥7.5%; 50-69 ani: risc scăzut: <5%, risc moderat: de la 5% până la <10%, risc înalt: ≥10%; ≥70 ani: risc scăzut: <7,5%, risc moderat: de la 7,5% până la <15%, risc înalt: ≥15%.[19]

5.5.17. Transplantul de celule stem hematopoietice

HSCT constituie o opțiune terapeutică potențial curativă pentru multe afecțiuni maligne hematologice. Îmbunătățirile aduse tehnicilor HSCT și strategiile de susținere au dus la scăderea semnificativă a mortalității legate de tratament (Date suplimentare, *Tabel S14*).[409,410] Există o recunoaștere din ce în ce mai mare a toxicității CV asociate HSCT, iar supraviețuitorii HSCT constituie o populație la risc CV viitor crescut. Mai mulți factori contribuie la definirea riscului de toxicitate

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

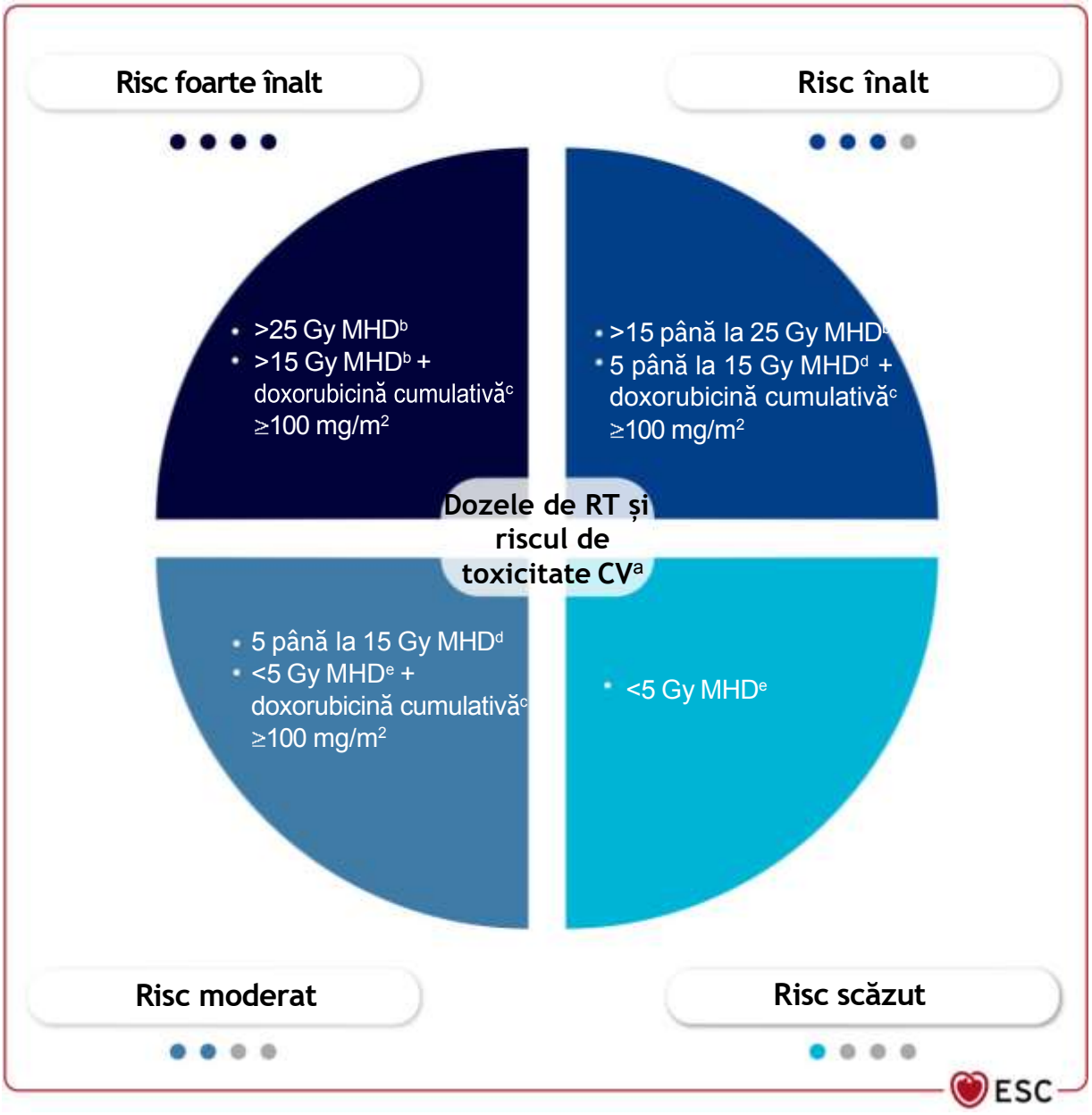

Figura 23 Doza medie a cordului și riscul asociat de toxicitate cardiovasculară. CV, cardiovascular; Gy, Gray; MHD, doza medie a cordului; RT, radioterapie. [a]Se recomandă clasificarea riscului RT în funcție de MHD în favoarea clasificării în funcție de doza prescrisă, care poate să nu reflecte cu exactitate expunerea cardiacă la radiații. În funcție de distribuția dozei și de expunerea substructurilor cardiace specifice (precum și de factorii de risc clinici), echipa terapeutică poate încadra pacientul într-o categorie de risc mai înalt. În plus, un pacient poate fi considerat ca aparținând unei categorii de risc mai scăzut dacă doar o mică parte a cordului a fost expusă unei doze prescrise relativ mici.[397,399-401] [b]Sau RT prescrisă ≥ 35 Gy la un volum care expune cordul, dacă MHD nu este disponibilă. Rețineți că, în acest caz, informațiile limitate despre expunerea cardiacă nu permit să se facă distincția între categoriile cu risc înalt și foarte înalt. [c]Sau echivalent. [d]Sau RT prescrisă 15–34 Gy la un volum care expune cordul, dacă MHD nu este disponibilă. [e]Sau RT prescrisă > 15 Gy la un volum care expune cordul, dacă MHD nu este disponibilă.

CV asociată HSCT, inclusiv tipul HSCT (risc mai mare după HSCT alogen), multiplii FRCV necontrolați, afecțiuni CV pre-existente (FA sau flutter atrial, boală de nod sinusal, aritmii ventriculare, boala coronariană aterosclerotică, IM, boală valvulară moderat-severă și IC sau FEVS <50%),[411] efectele cardiotoxice directe ale terapiilor antineoplazice administrate înainte și în timpul HSCT (regim de inducție combinat cu antracicline, RT mediastinală, iradiere a întregului corp sau regim de condiționare pe bază de ciclofosfamidă) (Date suplimentare, *Tabel S14*) și dezvoltarea de boală grefă-contra-gazdă (GVHD), microangiopatie trombotică sau sepsis.[410,412] În faza incipientă post-HSCT (<100 de zile), cel mai frecvent eveniment CV este FA, deși unii pacienți pot dezvolta IC, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, revărsat pericardic sau TEV.[413,414] Toxicitățile tardive includ DZ, dislipidemie, sindrom metabolic, hipertensiune arterială, IC, boala coronariană aterosclerotică, tulburări de conducere și revărsat pericardic.[410]

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

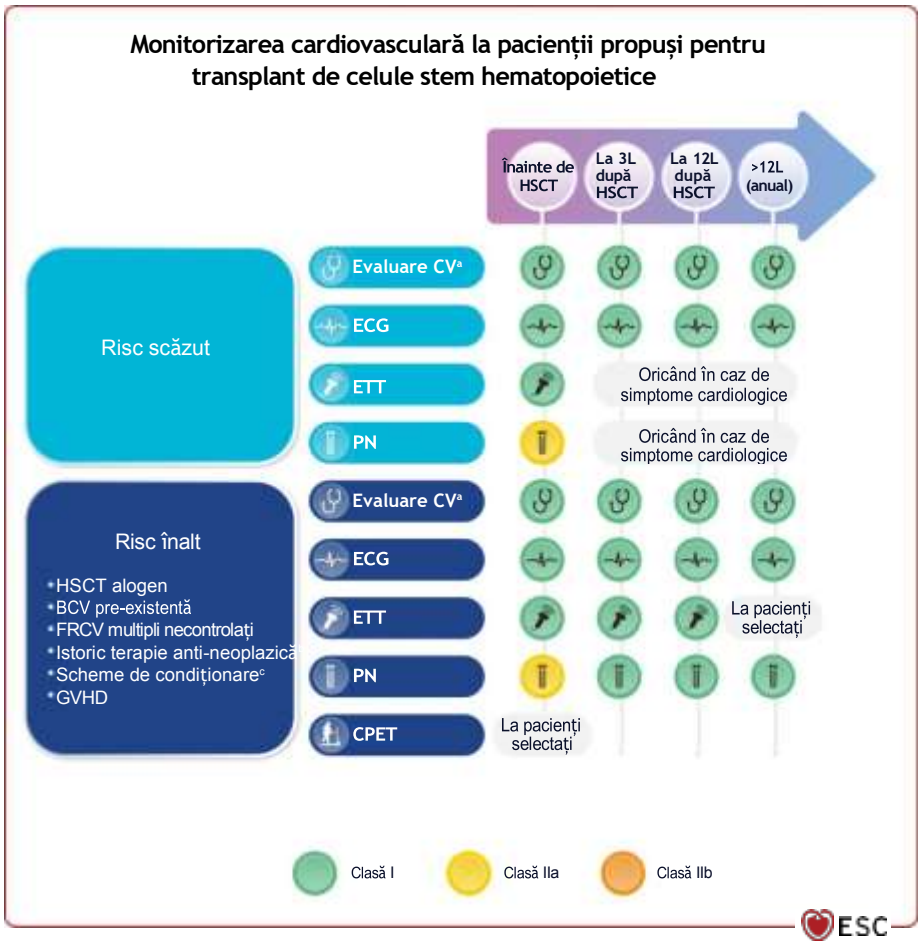

Figura 24 Factorii de risc și monitorizarea cardiovasculară la pacienții propuși pentru transplant de celule stem hematopoietice. BNP, peptid natriuretic tip B; TA, tensiune arterială; CPET, test de efort cardio-pulmonar; CV, cardiovascular; BCV, boală cardiovasculară; FRCV, factori de risc cardiovascular; ECG, electrocardiogramă; GVHD, boala grefă-contra-gazdă; HbA1c, hemoglobină glicozilată; HSCT, transplant de celule stem hematopoietice; L, luni; PN, peptide natriuretice (inclusiv BNP și NT-proBNP); NT-proBNP, N-terminal pro-BNP; ETT, ecocardiografie transtoracică. [a]Inclusiv examen clinic, TA, profil lipidic și HbA1c. [b]Radiații mediastinale sau în regiunea de manta, agenți alchilanți, >250 mg/m2 doxorubicină sau echivalent. [c]Iradiere corporală totală, agenți alchilanți.

Boala acută grefă-contra-gazdă este asociată cu tromboza și afecțiunile miocardice inflamatorii (miocardită, IC, anomalii de conducere, aritmii și lichid pericardic), în timp ce boala cronică grefă-contra-gazdă a fost legată de riscul din ce în ce mai mare de hipertensiune, DZ și dislipidemie.[415,416]

O evaluare CV extensivă, inclusiv cu recoltarea de PN, efectuarea ECG și ETT, a devenit o componentă de bază a evaluării pre-HSCT[409,410] pentru a depista BCV nediagnosticată, a stratifica riscul CTR-CVT (toxicității cardiovasculare asociată tratamentului anti-neoplazic) și a optimiza afecțiunile CV pre-existente.[411,417-420] În cadrul evaluării timpurii, monitorizarea prin ETT la 3 luni și la 12 luni este recomandată la primitorii HSCT aflați la risc înalt, întrucât FEVS și GLS (strain-ul global longitudinal) pot scădea după efectuarea transplantului (vezi *Secțiunea 7*). Factori independenți asociați cu BCV pe termen lung la supraviețuitorii HSCT sunt: HSCT alogen, BCV pre-existentă sau FRCV multipli necontrolați, istoricul de terapii anti-neoplazice (radiații mediastinale sau in regiunea de manta, agenți alchilanți, >250 mg/m2 de doxorubicină sau echivalent), scheme de condiționare cu risc înalt (iradiere corporală totală, agenți alchilanți) și boala grefă-contra-gazdă.[410] *Figura 24* rezumă strategiile de prevenție și atenuare a complicațiilor CV la pacienții ce vor efectua HSCT.

Recomandări Tabelul 22 — Recomandări pentru evaluarea riscului inițial la pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Evaluarea inițială și seriată (la 3 luni, la 12 luni, apoi anual) a riscului CV prin monitorizarea TA, ECG, a profilului lipidic și HbA1c este recomandată la pacienții cu HSCT.	I	C
Ecocardiografia este recomandată la toți pacienții înainte de HSCT.	I	C
Măsurarea inițială a PN ar trebui luată în considerare înainte de HSCT.[417,418]	IIa	C

TA, tensiune arterială; CV, cardiovascular; ECG, electrocardiogramă; HbA1c, hemoglobină glicozilată; HSCT, transplant de celule stem hematopoietice; PN, peptide natriuretice.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

© ESC 2022

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

5.5.18. Alte terapii anti-neoplazice

Mai multe alte terapii anti-neoplazice pot induce, de asemenea, evenimente CV relevante din punct de vedere clinic. Ciclofosfamida, cisplatina, ifosfamida și taxanii (paclitaxelul și docetaxelul) pot induce disfuncție miocardică și IC.[4] Toxicitatea CV indusă de ciclofosfamidă a fost observată mai ales la pacienții care primesc doze mari (>140 mg/kg) înainte de HSCT și apare de obicei în câteva zile de la inițierea medicației.[410]

Chimioterapia pe bază de platină (cisplatină, carboplatină, oxaliplatină) poate provoca afecțiuni vasculare (vasospasm, IM și tromboză venoasă sau arterială). Acestea pot apărea în timpul tratamentului și, de asemenea, pot contribui la creșterea riscului pe termen lung de boala coronariană aterosclerotică la supraviețuitori. Pacienții cu cancer testicular tratați cu cisplatină au un risc mai mare de boli vasculare la monitorizarea pe termen lung.[421] Deși riscul individual al fiecărui pacient este încă greu de anticipat, modificări ale stilului de viață, un grad înalt de suspiciune clinică la pacienții cu durere toracică, precum și monitorizarea atentă a FRCV este recomandată în timpul și după administrarea terapiei.[422] Cisplatina[422] determină rar IC; cu toate acestea, dat fiind faptul că este necesară administrarea unui volum intravenos crescut pentru a evita toxicitatea renală, pacienții cu BCV pre-existentă pot dezvolta IC simptomatică. Trioxidul de arsenic este utilizat pentru a trata unele leucemii și mieloame. Trioxidul de arsenic prelungește frecvent intervalul QT (26–93% dintre pacienți) și tahiaritmii ventriculare amenințătoare de viață au fost raportate.[45,259] Prelungirea intervalului QTC a fost observată la 1-5 săptămâni de la perfuzia cu trioxid de arsenic, cu revenirea către valorile inițiale până la sfârșitul săptămânii a 8a. Pacienții care primesc tratament cu trioxid de arsenic ar trebui monitorizați săptămânal prin ECG pe durata primelor 8 săptămâni de terapie. Monitorizarea electroliților este, de asemenea, necesară, întrucât trioxidul de arsenic poate induce hipokaliemie, hipomagnezemie și disfuncție renală. Factorii de risc pentru prelungirea intervalului QT ar trebui controlați înainte, în timpul și după administrarea terapiei anti-neoplazice (*Secțiunea 6.4.2*).

Mai mulți inhibitori de tirozin kinază 3 de tip FMS-like (FLT3) (prima generație: midostaurină; a doua generație: gilteritinib) au fost testați pentru tratamentul leucemiei mieloide acute. Sindromul de diferențiere indus de gilterinib (febră, dispnee, lichid pleuro-pericardic, edem pulmonar, edeme periferice, hipotensiune arterială, disfuncție renală și erupție cutanată) necesită terapie corticosteroidă timpurie și monitorizare hemodinamică până la remiterea simptomelor. Midostaurina și gilterinibul pot prelungi intervalul QTC, astfel încât necesită monitorizarea atentă a electroliților și minimizarea interacțiunilor medicamentoase. (vezi *Secțiunea 6.4.2*; *Tabelul 9*; Date suplimentare, *Tabelele S15 și S16*).[423]

6. Diagnosticul și managementul toxicității cardiovasculare acute și subacute la pacienții cu terapie anti-neoplazică

În cazul pacienților care dezvoltă complicații acute CV ca urmare a terapiilor anti-neoplazice, se recomandă abordarea în cadrul unei echipe multidisciplinare.[5] Îndrumarea către un serviciu specializat în cardio-oncologie este recomandată pacienților cu neoplazie care se prezintă cu CTR-CVT (toxicitate cardiovasculară asociată tratamentului anti-neoplazic) nou apărută în timpul și după administrarea terapiei anti-neoplazice.[12] Prevenția și managementul BCV la pacienții neoplazici ar trebui să urmeze, în general, recomandările ghidurilor ESC publicate pentru diversele BCV specifice. Acest capitol oferă îndrumări privind gestionarea CTR-CVT apărute în timpul tratamentului anti-neoplazic și evidențiază situațiile în care managementul pacienților neoplazici diferă față de cel al pacienților fără această patologie. Decizia de a iniția tratament cu viză CV (medicamente, dispozitive) necesită luarea în considerare a unei serii de factori, inclusiv povara determinată de neoplazie, cât și cea asociată simptomelor CV, prognosticul neoplaziei, cerințele terapiei anti-neoplazice curente, incluziv opțiuni alternative, posibile reacții adverse, interacțiuni medicamentoase și preferința pacientului. O lista extensivă de interacțiuni medicamentoase este disponibilă în Date suplimentare, *Tabelele S15–S17*.

Recomandări Tabelul 23 — Recomandări pentru managementul bolilor cardiovasculare și toxicității cardiovasculare asociată terapiei anti-neoplazice

Recomandare	Clasă[a]	Nivel[b]
O evaluare CV de specialitate[c] este recomandată pentru diagnosticarea și managementul pacienților cu neoplazie care prezintă toxicitate CV nou apărută în timpul și după terapia anti-neoplazică.[5]	I	C

CV, cardiovascular; BCV, boală cardiovasculară.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.
[c]Îndrumarea către un centru de cardio-oncologie este recomandată atunci când este posibil; ca metodă alternativă, pacienții ar trebui îndrumați către un cardiolog cu experiență în gestionarea BCV la pacienții neoplazici.

6.1. Disfuncția cardiacă asociată terapiei anti-neoplazice

6.1.1. Disfuncția cardiacă asociată chimioterapiei cu antracicline

CTRCD (disfuncția cardiacă asociată terapiei anti-neoplazice) în timpul chimioterapiei cu antracicline poate determina manifestări clinice sau poate fi depistată la pacienți asimptomatici pe parcursul monitorizării (*Figura 10*; *Tabelul 3*).[4] Diagnosticul de disfuncție cardiacă asociată chimioterapiei cu antracicline presupune noi simptome CV, disfuncție cardiacă nou apărută la imagistica CV și/sau noi creșteri ale biomarkerilor cardiaci (*Tabelul 3*). Se recomandă abordarea în cadrul unei echipe multidisciplinare pentru a lua în considerare raportul risc/beneficiu al continuării chimioterapiei cu antracicline la pacienții care dezvoltă CTRCD de novo.

Întreruperea chimioterapiei cu antracicline este recomandată la pacienții neoplazici care dezvoltă CTRCD simptomatică severă.[22] Există situații rare în care reîncărcarea cu antracicline poate fi luată în considerare după o discuție multidisciplinară, folosind strategiile de prevenție descrise mai jos și sub monitorizare atentă la fiecare ciclu de chimioterapie. Întreruperea temporară a chimioterapiei cu antracicline este recomandată la pacienții care dezvoltă CTRCD moderată simptomatică și la cei cu CTRCD moderată sau severă asimptomatică. O abordare multidisciplinară privind întreruperea vs. continuarea chimioterapiei cu antracicline este recomandată la pacienții care dezvoltă CTRCD ușoară simptomatică.

Tratamentul IC conform recomandărilor de ghid este recomandat pacienților care dezvoltă CTRCD simptomatică sau CTRCD moderată sau severă asimptomatică în timpul chimioterapiei cu antracicline. Administrarea de I-ECA/ BRA sau inhibitor de receptor de angiotensină/neprilisină, beta-blocant, inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză și antagonist de receptori mineralocorticoizi este recomandată, dacă acestea nu sunt contraindicate și sunt bine tolerate. Se recomandă up-titrarea până la dozele țintă, conformul Ghidului ESC din 2021 pentru tratamentul IC acute și cronice.[14] I-ECA, BRA și/sau beta-blocantele

© ESC 2022

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

ar trebui luata în considerare în cardiotoxicitate ușoară asimptomatică, în timp ce chimioterapia cu antraciclină este continuată (*Figura 25*).[1,14,102,424] Efectele benefice ale exercițiilor aerobice înainte și în timpul chimioterapiei cu antracicline au fost demonstrate și sunt recomandate la pacienții cu cancer care dezvoltă cardiotoxicitate. [11]

O EMD este recomandată pentru a discuta reînceperea chimioterapiei cu antraciclină la pacienții care dezvoltă cardiotoxicitate ușoar sau moderat simptomatică, sau asimptomatică, după recuperarea funcției VS sub tratament de IC. Dacă există motive clare pentru continuarea tratamentului cu antracicline, există încă trei alte strategii, în afara continuării tratamentului cu IECA/BRA și betablocante la dozele țintă recomandate în IC.[14] În primul rând, scăderea dozei de antraciclină. În al doilea rând, înlocuirea cu o antraciclină liposomală. În al treilea rând, utilizarea dexrazosane

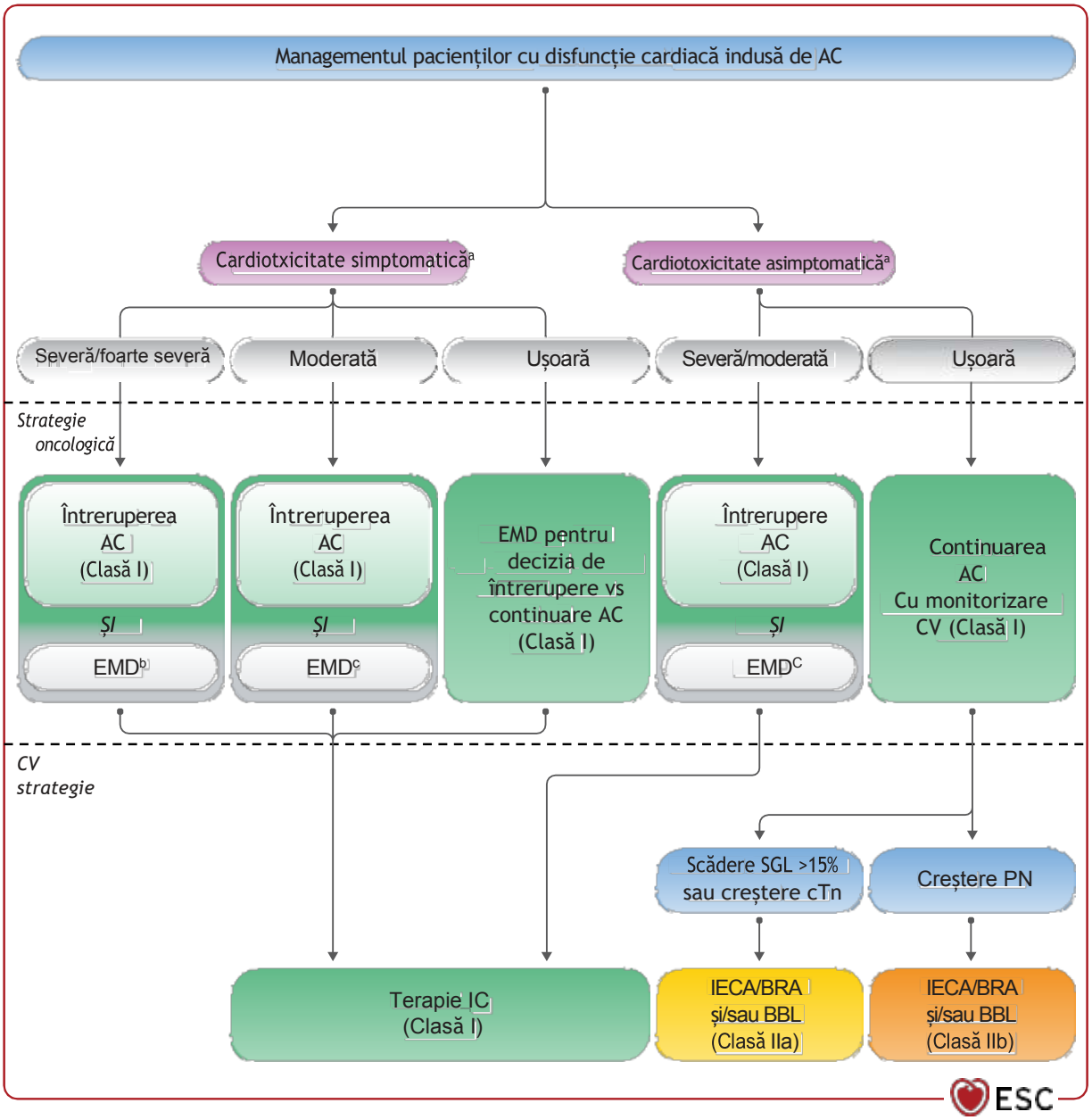

Figura 25 Managementul disfuncției cardiace induse de antracicline. AC, antracicline; IECA, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensiei; BRA, blocanți ai receptorului de angiotensină; BBL, betablocante; cTn, troponina cardiacă; CV, cardiovascular; SGL, strain global longitudinal; IC, insuficiență cardiacă; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; EMD, echipă multidisciplinară; PN, peptide natriuretice [a] Vezi *Tabelul 3* (*Sectiunea 3*) (cardiotoxicitate simptomatică: sindrom IC simptomatic; cardiotoxicitate severă asimptomatică: FEVS≤ 40%; cardiotoxicitate moderată asimptomatică: FEVS 40–49%; cardiotoxicitate ușoară asimptomatică: FEVS≥ 50%). [b]În cazuri rare, AC poate fi reîncepută după recuperarea funcției VS cu tratament IC optim. [c] O discuție EMD este recomandată înaintea reînceperii AC după recuperarea funcției VS.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

înainte de orice alt ciclu de antraciclină (*Sectiunea 5.2.1*).

Monitorizare cardiologică atentă, la 1-2 cicluri de tratament, este recomandată pentru pacienții care reîncep tratamentul cu antraciclincă după un episod de cardiotoxicitate și pentru cei care au cardiotoxicitate usoară asimptomatică în timp ce continua tratamentul cu antraciclină.

Recomandări Tabel 24 — Recomandari pentru managementul cardiotoxicității în timpul tratamentului cu antracicline

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Cardiotoxicitate simptomatică indusă de antracicline		
Tratament specific IC este recomandat pentru cei care dezvoltă cardiotoxcitate simptomatică în timpul tratamentului cu antraciclină.[c,208,425]	I	B
Întreruperea tratamentului cu antracicline este recomandat pentru cei care dezvoltă cardiotoxicitate severă simptomatică[c]	I	C
Întreruperea temporară a tratamentului cu antraciclină este recomandată celor care dezvoltă cardiotoxicitate moderată simptomatică[c] și o decizie multidisciplinară este necesară petru a reîncepe tratamentul.	I	C
O decizie multidisciplinară este necesară pentru întreruperea/continuarea antraciclinelor la pacienții care prezintă cardiotoxicitate ușor simptomatică.[c]	I	C
Cardiotoxicitate asimptomatică indusă de antracicline		
Întreruperea temporară a antraciclinelor și inițierea tratamentului de IC este recomandată pacienților care dezvoltă cardiotoxicitate moderată sau severă asimptomatică.[c,22]	I	C
O abordare multidisciplinară este necesară pentru reînceperea antraciclinei la pacienții cu cardiotoxicitate moderată sau severă asimptomatică.[c,22]	I	C
Continuarea antraciclinei este recomandată pacienților asimptomatici care au FEVS≥ 50% și care au o scădere semnificativă a SGL sau o creștere a Tn I sau PN> LSN .	I	C
La pacienții asimptomatici, cu FEVS≥ 50%, care au o scădere semnificativă a SGL ar trebui avută în vedere inițierea ACEI/IRA și/sau betablocant.[d,75,93,102]	IIa	B
La pacienții asimptomatici, cu FEVS≥ 50%, la care se documentează o creștere a TnI> LSN, ar trebui avută în vedere inițierea ACEI/BRA și/sau betablocant.[d,147,211]	IIa	B
La pacienții asimptomatici, cu FEVS≥ 50%, la care se documentează o creștere a PN> LSN, ar trebui avută în vedere inițierea ACEI/BRA și/sau betablocant.[d,211]	IIb	C
Strategii pentru reinițierea antraciclinelor la pacienții cu cardiotoxicitate		
Antraciclinele liposomale[e] pot fi luate în considerare la pacienții cu cardiotoxicitate moderată sau severă, simptomatică sau asimptomatică, care necesită continuarea tratamentului.	IIb	C
Dexrazoxane[f] poate fi luată în considerare la pacienții cu cardiotoxicitate moderată sa severă, simptomatică sau asimptomatică, care necesită continuarea tratamentului cu antracicline, pentru a reduce riscul de toxicitate cardiac.	IIb	C

Continuă

IECA, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensieni; BRA,blocanși ai receptorului de angiotensină; SGL, strain global longitudinal;IC, insuficiență cardiacă; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; PN, peptide natriuretice; LSN, limita superioară a normalulu.

[a]Clasa de recomandare.

[b]Nivel de evidență.

[c]Vezi *Tabelul 3*. Scădere semnificativă a SGL = reducere relativă - 15%.

[d]Evitarea hipotensiunii.

[e]Vezi textul pentru doxorubicină loposomală specifică și cancere (*Sectiunea 5.2*).

[f]Conform European Medicines Agency: ≥350 mg/m² doxorubicinî sau echivalentul; conform United States Food and Drug Administration: ≥300 mg/m² doxorubicină sau echivalentul.

6.1.2. Disfuncția cardiacă cauzată de terapia direcționată către receptorul uman epidermal 2

Diagnosticul cardiotoxicității induse de terapia anti-HER2 se poate face utilizând o combinație de simptome CV noi, imagistică și biomarkeri. Pacienții se pot prezenta cu cardiotoxicitate simpomatică sau pot fi asymptomatici.[426] Tratamentul precoce al cardiotoxicității simptomatice sau asimptomatice severe (FEVS 40%) conform Ghidurilor ESC 2021 penntru diagnosticul și tratamentul IC acute și cornice [14] este recomandat pentru a preveni agravarea IC[425], mai ales dacă tratamentul chimioterapeutic este continuat.[427] Pentru pacienții care dezvoltă cardiotoxicitate se recomandă EMD pentru a ghida deciziile terapeutice. Întreruperea temporară este recomandată la pacienții care dezvoltă cardiotoxicitate moderată sau severă simptomatică sau severă asimptomatică, în timpul terapiei anti-HER2. La pacienții cu cardiotoxicitate ușoară simptomatică, o aboradare prin EMD este recomandată pentru a decide dacă tratamentul anti-HER2 va fi continuat sau întrerupt.La pacienții cu carditoxicitate moderată asimptomatică (FEVS 40–49%), tratamentul anti-HER2 trebuie continuat și este necesară inițierea medicației cardioprotectoare (IECA/BRA, betablocante), cu controale cardiologice frecvente.[22,33,189] La pacienții cu cardiotoxicitate ușoară asimptomatică (FEVS≥50% cu o scădere semnificativă a SGL și/sau creștere a biomarlerilor cardiaci), continuarea tratamentului anti-HER2 este recomandată și terapia cardioprotectoare (IECA/BRA, betablocant) ar trebui luată în considerare.[22,211,428,429]

Evaluarea cardiologică frecventă, cu imagistică și biomarkeri, este recomandată la pacienții cu cardiotoxicitate care continua

© ESC 2022

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

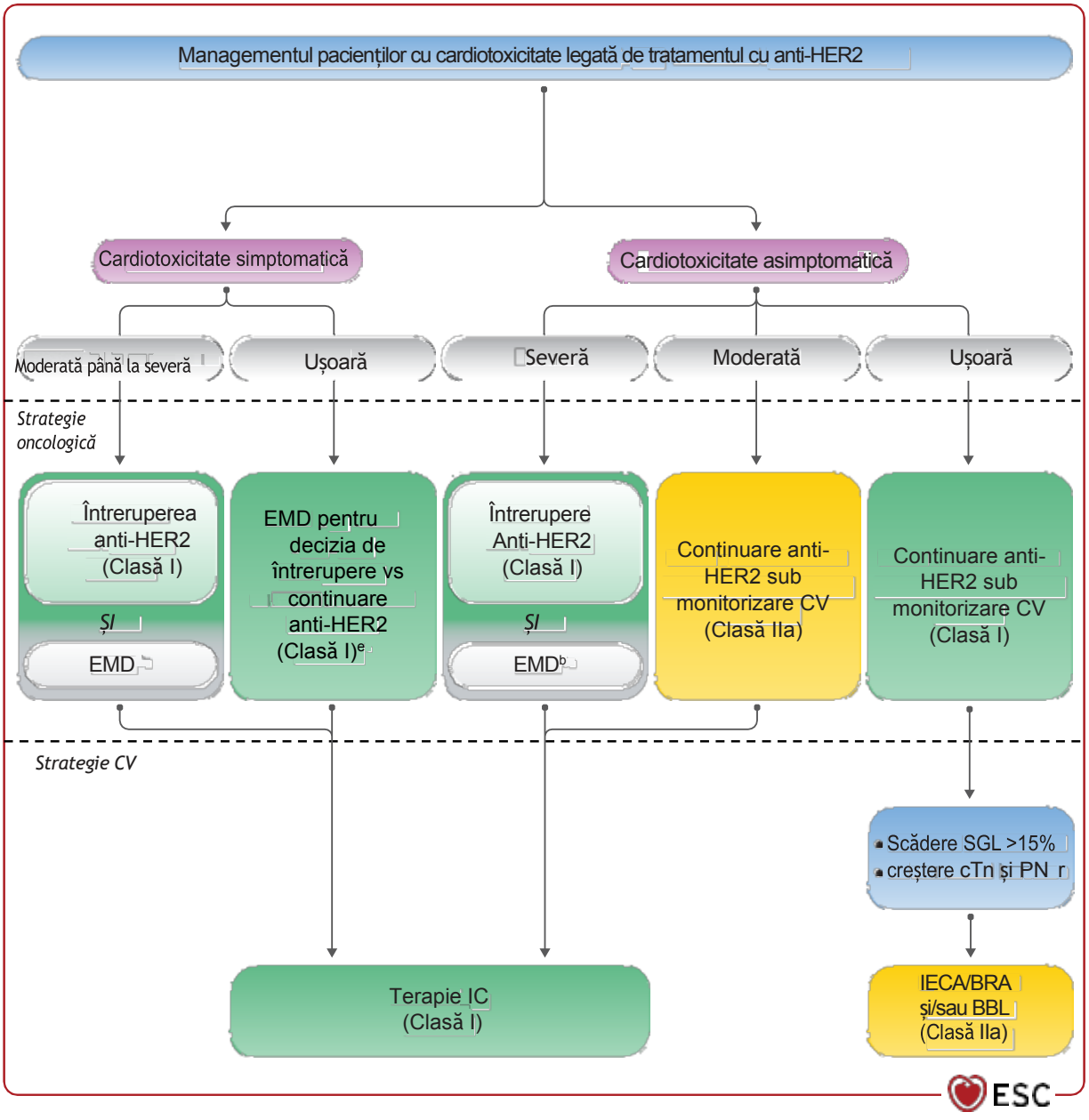

Figura 26 Managementul disfuncției cardiace cauzate de terapia direcționată către receptorul uman epidermal. IECA, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensieni; BRA,blocanși ai receptorului de angiotensină; BBL, betablocante; cTn, troponina cardiacă; CV, cardiovascular; SGL, strain global longitudinal; HER2, receptorul uman epidermal 2; IC, insuficiență cardiacă; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; EMD, echipă multidisciplinară; PN, peptide natriuretice. [a]Vezi *Tabelul 3* (*Sectiunea 3*) (cardiotoxicitate symptomaticăs: sindrom IC simptomatic; cardiotoxicitate severă asimptomatică: FEVS≤ 40%; cardiotoxicitate moderată asimptomatică: FEVS 40–49%; cardiotoxicitate ușoară asimptomatică: FEVS≥ 50%). [b]Pentru pacienții la care terapie anti-HER2 a fost întreruptă, ale căror simptome de IC nu se ameliorează și/sau FEVS rămâne ≤ 40%, reiunițierea tratamentului anti-HER2 poate fi luată în considerare dacă nu există o alternativă terapeutică. Pentru formele avansate de cancer care răspunde doar la trastuzumab, raportul risc/beneficiu poate fi în favoarea continuării terapiei dacă nu există alte opțiuni.[22] [c]Pentru pacienții la care tratamentul anti-HER2 a fost întrerupt și care au avut o ameliorare a FEVS ≥ 40% și sunt asimptomatici, trebuie avută în vedere reinițierea terapiei anti-HER2, sub suportul medicației de IC, precum și supraveghere cu ecocardiografie și biomarkeri cardiac la fiecare două cure pentru primele patru cure de la reînceperea tratamentului, ulterior frecvența poate fi redusă.[22]

tratamentul cu anti-HER2 și pentru cei care reîncep tratamentul după rezoluția simptomelor de IC și recuperarea FEVS ≥ 40% (ideal FEVS ≥ 50%) (*Figura 26*).[22,33,189] Repetarea cocardiografiei și biomarkerilor serici cardiac la fiecare doua cure, pentru primele 4 cure de la reînceperea tratamentului anti-HER2 este recomandată, apoi frecvența poate fi redusă dacă funcția cardiacă și nivelul biomarkerilor rămân staționare.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

Recomandări Tabel 25 —Recomandări cu privire la managementul disfuncției cardiace cauzate de tratamentul cu agenți anti receptor uman epidermal 2

Recomandări	Clasa[a]	Level[b]
Cardiotoxicitate simptomatică indusă de agenți anti-HER2		
Tratamentul de IC este recomandat pentru pacienții cu cardiotoxicitate simptomatică moderată, până la severă, cu FEVS<50%HF în timpul tratamentului anti-HER2.[14,61,430,431]	I	B
Întreruperea temporară a tratamentului anti-HER2 este recomandată la pacienții cu cardiotoxicitate moderată până la severă și decizia de a reîncepe tratamentul trebuie luată în urma unei discuții multidisciplinare, după ameliorarea simptomelor și a funcției VS.[d]	I	C
La pacienții cu cardiotoxicitate simptomatică usoară, se recomandă tratament de IC și o decizie multidisciplinară cu privire la continuarea sau întreruperea tratamentului anti-HER2.[d,431,432]	I	C
Cardiotoxicitatea asimptomatică indusă de agenți anti-HER2		
Întreruperea temporară a agenților anti-HER2 și inițierea tratamentului de IC este recomandată pentru pacienții care dezvoltă cardiotoxicitate severă asimptomatică.[c]	I	C
Se recomandă o abordare multidisciplinară cu privire la decizia de a reîncepe agenții anti-HER2 la pacienții cu cardiotoxicitate severă asimptomatică.[c]	I	C
Continuarea tratamentului anti-HER2 ar trebui avută în vedere la pacienții care dezvoltă cardiotoxicitate asimptomatică moderată (FEVS 40-49%) cu evaluare cardiologică frecventă.[33,189,428,433]	IIa	B
Continuarea tratamentului anti-HER2 este recomandată la pacienții care dezvoltă cardiotoxicitate asimptomatică ușoară (FEVS ≥ 50%) [c] cu evaluare cardiologică frecventă.[428]	I	C
Tratamentul cu IECA/BRA și betablocante este recomandat pacienților cu cardiotoxicitate asimptoamtică moderat (FEVS 40–49%)[c] în timpul tratamentului cu agenți anti-HER2.[e,189]	I	C
IECA/BRA sau betablocantele ar trebui avute în vedere pentru pacienții asimptomatici care primesc terapie anti-HER2 și FEVS ≥ 50%, dar dezvoltă scădere semnificativă a SGL.[e,22,428]	IIa	B

IECA, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei; BRA, blocanți receptori de aldosterone, SGL, strain global longitudinal;IC, insuficiență cardiacă; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; PN, peptide natriuretice HER2, receptorul uman epidermal 2.

[a]Clasa de recomandare.

[b]Nivel de evidență.

[c]vezi*Tabel 3*.

[d]Pentru pacienții la care medicația anti-HER2 a fost întreruptă și care au o recuperare a FEVS≥ 40% și sunt asimptomatici, reinițierea terapiei anti-HER2 ar trebui luată în considerare, cu ajutorul medicației de IC și a unor evaluări cardiologice cu ecocardiografie și biomarkeri cardiac la fiecare două cure, pentru primele 4 cure după reinițiere, ulterior frecvența evaluărilor poate fi redusă.

[e]Evitarea hipotensiunii.

6.1.3. Miocardita și insuficiența cardiacă non-inflamatorie asociată cu inhibitorii de checkpoint imun

Miocardita este o complicație severă a ICI, cu rată mare de fatalitate care apare cel mai frecvent în primele 12 săptămâni de tratament, deși există și cazuri când se manifestă tardive (după săptămâna 20)[386] Alte forme de toxicitate CV legata de ICI include displipidemia, SCA, vasculita, BAV, aritmii supraventriculare și ventriculare, moarte subită, sindrom Takotsubo, disfuncție VS non-inflamatorie, pericardită și AVC ischemic, cu risc mai pare pentru miocardită (odds ratio 4.42) și dislipidemie (odds ratio 3.68) (*Figura 27*).[323,325]

Diagnosticul de miocardită asociată cu ICI se bazează initial pe prezența simptomelor, creșterea troponinei (asociată fie cu simptome CV sau efecte adverse de natură imună, non-CV) și modificări ECG noi (tulburare de conducere AV sau intraventriculară, bradicardie, tahiartimii)(vezi *Secțiunea 3*; *Tabelul 3*).[17,434,435] Orice modificare a tabloului clinic și biologic trebuie completată cu imagistică CV și evaluarea altor cauze de injurie miocardicăi (ex. SCA, miocardită acută infecțioasă). Tratament cu doză mare de metilprednisolon trebuie inițiat rapid la pacienții cu instabilitate hemodinamică (inclusive la cei cu aritmii ventriculare sau BAV complet) până la completarea investigațiilor.[436] ETE și IRM cardiac sunt recomandate tuturor pacienților cu suspiciune de miocardită indusă de ICI. Nu există modificări specific la IRM cardiac descris pentru miocardita indusă de ICI și se recomandă utilizarea criteriilor Lake Louise modificate (*Tabelul 3*).[18] PET cardiac cu fluorodeoxi- glucoză poate fi luat în considerare dacă IRM cardiac nu este disponibil sau este contraindicate, desi PET are sensibilitate scăzută și necesită dietă fără carbohidrați timp de 18 h înainte de procedură.[439] Biopsia miocardică trebuie avută în vedere în cazurile în care există o suspiciune, dar nu poate fi confirmată prin metodele non-invazive (ex. Rezultate contradictorii ale imagisticii cardiace și biomarkerilor sau pacienți instabili). [440] Toate cazurile de miocardită asociată cu ICI ar trebui să fie clasificate în funcție de severitatea miocarditei (fulminantă sau non-fulminantă, inclusive pacienții

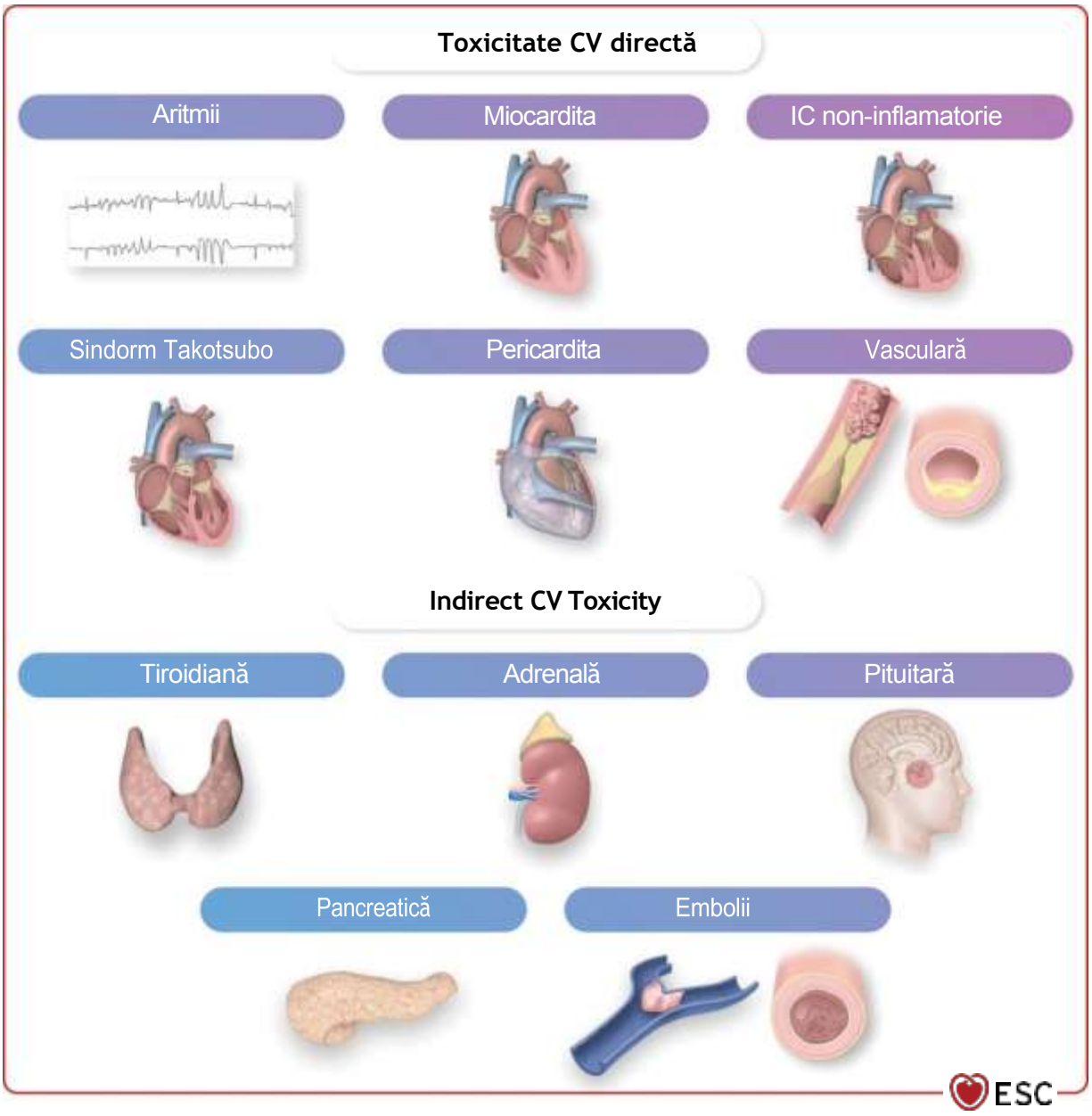

Figura 27 Toxicitate cardiovasculară directă sau indirectă legată de inhibitori de checkpoint imun. CV, cardiovascular IC, insuficiență cardiacă.

stabili hemodinamic și electrico și cazurile incidentale diagnosticate în același timp cu alte efecte adverse cu mecanism imun) care să ghideze managementul (*Figura 28*).[331]

Întreruperea tratamentului ICI este recomandată în toate cazurile de suspiciune de miocardită asociată cu ICI (orice pacient care dezvoltă simptome cardiace noi, aritmii noi, BAV nous au creștere a troponinei, care a primit terapie ICI în ultimele 12 săptămâni) în timp ce sunt efectuate investigațiile necesare. După ce există o rezoluție a manifestărilor bolii, este important o discuție multidisciplinară pentru determinarea riscului/beneficiu în ceea ce privește întreruperea permanentă versus reinițierea tratamentului ICI la pacienții cu miocardită suspectată, dar nu confirmată.

Renunțarea complete la tratament se recomandă la pacienții cu cancer și miocardită asociată ICI fulminantă sau non-fulminantă, iar pacientul trebuie internat într-un spital, cu un pat de niveș 2 sau 3 cu monitorizare ECG continua. Complicațiile CV trebuie abordate conform ghidurilor specific ESC (IC,[14] tahiaritmii,[441,442] BAV,[443] sau pericardita[444]).

Tratamentul miocarditei associate ICI, fulminantă sau non-flminantă, se face cu metilprednisolon 500-1000 mg i.v. 0 dată pe zi pentru primele 3-5 zile, trebuie inițiat cât mai repede posibil pentru a reduce evenimentele CV majore, inclusive mortalitatea.[386,436] Dacă se constată ameliorare clinică (reducere cTn cu 50% față de cea mai mare valoare la 24-72 h și rezoluția oricărei disfuncții VS, BAV sau aritmii), trecerea pe forma orală de prednisolon.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

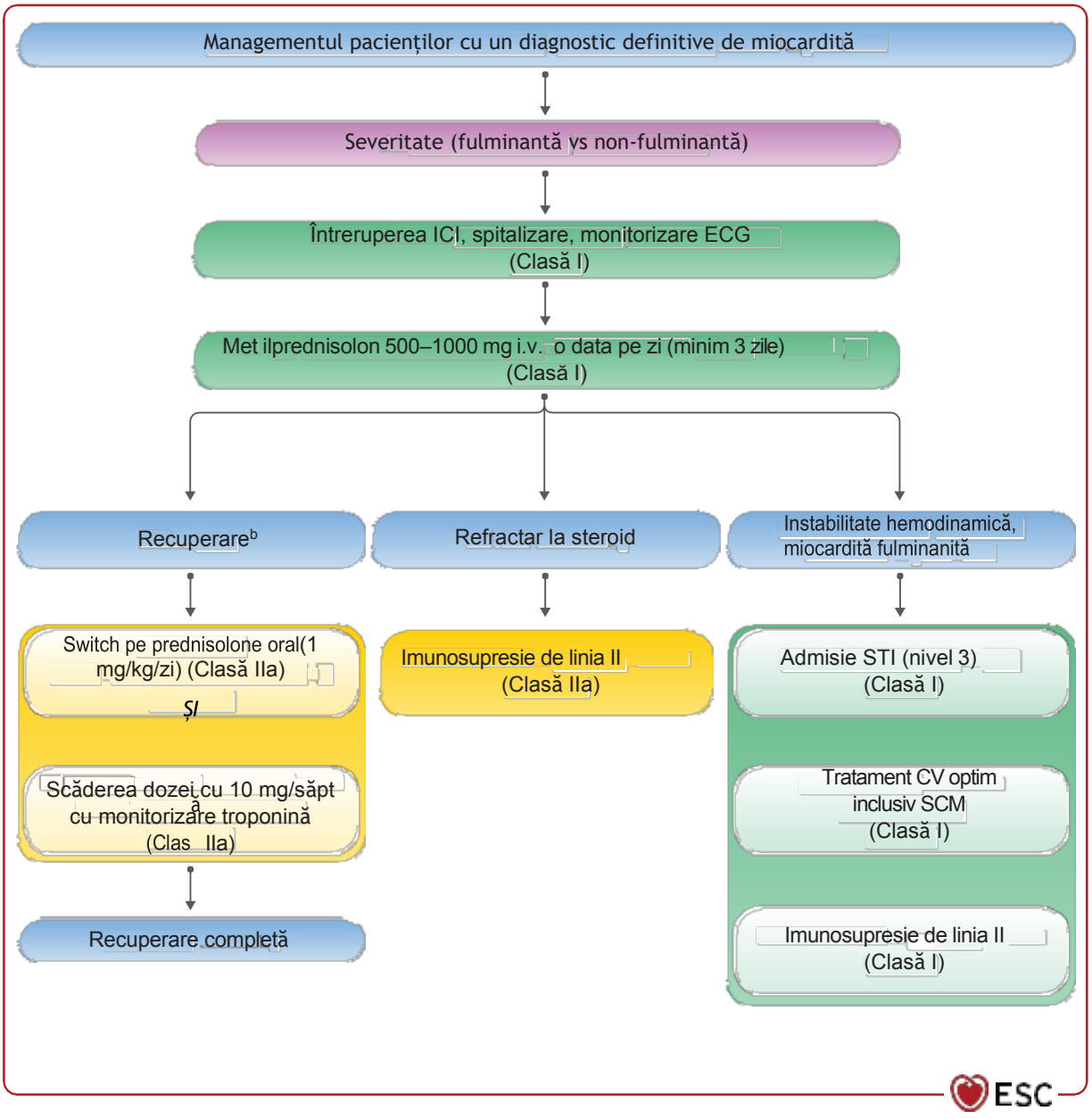

Figura 28 Diagnosticul și managementul miocarditei asociate cu inhibitorii de checkpoint imun. IRM, imagistică prin rezonanță magnetică; CV, cardiovascular; ECG, electrocardiogramă; IC, insuficiență cardiacă; ICI, inhibitori de checkpoint imun; STI, secția de terapie intensivă ; i.v., intravenos; LGE, late gadolinium enhancement; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; SCM, suport circulator mecanic. [a]Fulminant·instabilitate hemodinamică IC cu necesar de ventilație non-invazivă sau invazivă, BAV complet sau de grad înalt și/sau aritmie ventriculară semnificativă. Non-fulminantă- pacienți simptomatici, dar stabili hemodinamc și electric și cazuri incidentale diagnosticate în același timp cu alte evenimente adverse cu mecanism imun. Pacienții pot avea FEVS redusă, dar fără caracteristici ale unei boli severe.[b] Ameliorare a simptomelor, semnelor, biomarekerilor și parametrilor ecocardiografici, dar fără a se fi normalizat, în timpul scăderii dozelor de medicație imunosupresoare. Recuperare completă: pacienții cu rezoluție completă a simptomelor, normalizarea biomarkerilor și recuperarea FEVS după întreruperea imunosupresiei. La IRM se mai poate vizualiza LGE sau modificări în T1 din cauza fibrozei, dar nu mai există edem.

Nu există date pentru a recomanda un regim specific de imunosupresie de linia a doua și se recomandă discuția în cadrul echipei multidisciplinare. Mai multe terapii sunt in prezent studiate, cu rezultate promițătoare din serii de cazuri, inclusiv micofenolatul de mofetil i.v., globulina anti-timocit (anticorp anti-CD3), imunoglobulina i.v., plasmafereza, tocilizumab, abatacept (agonist CTLA-4), alemtuzumab (anticorp anti-CD52) și tofacitinib. Se recomandă prudență în utilizarea infliximabului pentru miocardita refractară la steroizi și insuficiența cardiacă.[447,448] Pacienții cu miocardită fulminantă secundară tratamentului cu inhibitori de proteine imune checkpoint, complicată cu instabilitate hemodinamică și/sau electrică, necesită internare în secția de terapie intensivă (STI), iar șocului cardiogen ar trebui tratat conform Ghidului ESC 2021 pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice.[14] La pacienții instabili cu cancer la care se suspectează miocardita indusă de inhibitori de proteine imune checkpoint la prezentare, înainte ca diagnosticul definitiv să poată fi confirmat, ar trebui luată în considerare administrarea unei singure doze de metilprednisolon i.v.

După vindecarea miocarditei asociate cu adminstrarea de inhibitori de proteine imune checkpoint și reducerea terapiei cu steroizi orali, se recomandă discuția în cadrul echipei multidisciplinare pentru a stabili oportunitatea reluării tratamentului cu inhibitori de proteine checkpoint. Acest lucru depinde de diferiți factori, precum severitatea miocarditei asociate tratamentului cu inhibitori (fulminantă vs. non-fulminantă vs. asimptomatică), opțiunile alternative de tratament oncologic, cancer metastazat vs. terapie adjuvantă/neoadjuvantă, posibilitatea reducerii tratamentului la inhibitor unic, dacă miocardita a survenit în contextul unui tratament combinat.[449]

Au fost observate, de asemenea, sindroame de IC noninflamatorii la pacienții tratați cu inhibitori de proteine imune checkpoint. Acestea includ sindromul Takotsubo, IC sau disfuncția ventriculară stângă noninflamatorie[450] și IC post-IM[451,452]. IC noninflamatorie este în general un eveniment tardiv, iar diagnosticul trebuie să se bazeze pe definirea fenotipului de IC și excluderea miocarditei, sindromului Takotsubo și SCA.[14] Există, de asemenea, dovezi că vasculita și BCI pot apărea după tratamentul cu inhibitori ai proteinelor checkpoint.[335] Tratamentul IC va fi condus conform Ghidului ESC 2021 pentru diagnosticul și tratamentul IC acute, dar nu există indicații pentru tratament imunosupresor dacă s-a exclus miocardita. Întreruperea sau continuarea terapiei cu inhibitori de proteine checkpoint depinde de severitatea sindromului IC și fiecare caz ar trebui discutat în echipa multidisciplinară. Aritmiile, precum FA, pot să apară la pacienții tratați cu inhibitori de proteine imune checkpoint fără miocardită (de exemplu în tiroidita cu tirototoxicoză, pericardita sau sindroame inflamatorii sistemice severe asociate tratamentului). Tratamentul cu inhibitori de proteine imune checkpoint poate fi continuat după excluderea miocarditei.

Tabelul 26 – Recomandări pentru diagnosticul și managementul miocarditei asociate tratamentului cu inhibitori de proteine imune checkpoint

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
cTn, ECG și imagistica CV (ecocardiografia și IRM cardiac) sunt recomandate pentru diagnosticul miocarditei associate tratamentului cu inhibitori de proteine imune checkpoint.[320,434,435,453]	I	B
La pacienții la care se suspectează miocardită asociată tratamentului cu inhitori de proteine checkpoint este recomandată întreruperea tratamentului până la confirmarea/infirmarea diagnosticului.	I	C
BEM ar trebui considerată pentru confirmarea diagnosticului de miocardită asociata IPC daca suspiciunea este înaltă, dar diagnosticul nu este confirmat de imagistica miocardica sau biomarkeri.[c]	IIa	C
Întreruperea tratamentului cu IPC este recomandată la pacienții cu miocardită asociată tratamentului.	I	C
La pacienții cu miocardită simptomatică asociată IPC monitorizarea ECG continuă este recomandată în timpul fazei acute pentru detectarea blocului AV și tahiaritmiilor.	I	C
La pacienții cu cancer și miocardită asociată IPC este recomandată administrarea precoce de corticoterapie în doze mari[d].[22,436,454]	I	C
Continuarea tratamentului cu doze mari de corticosteroizi este recomandată pentru tratamentul miocarditei asociate administrării IPC până la rezoluția simptomelor, disfuncției de VS, tulburărilor de conducere și până la reducerea semnificativă a nivelului de cTn.[e]	I	C
Trecerea de la tratament i.v. la prednison oral ar trebui luată în considerare după ameliorarea cinică (rezoluția simptomelor, disfuncției sistolice de VS, tulburărilor de conducere și scăderea semnificativă a nivelului de cTn[e]).[f]	IIa	C
Tratamentul imunosupresor de linia a doua ar trebui luat în considerare la pacienții cu miocardită asociată IPC refractară la corticoterapie.[g]	IIa	C
Admiterea în STI (nivel 3), tratament cu metilprednisolon i.v. și tratament CV optim inclusiv suport mecanic (atunci cnd este indicat) este recomandat la pacienții cu miocardită fulminantă asociată IPC.[14]	I	C
Administrarea unei doze unice de metilprednisolon[d] i.v ar trebui luată în considerare la pacienții instabili[h] cu cancer la care este suspectată miocardita asociată IPC.	IIa	C
Discuția în echipă multidisciplincară este recomandată anterior reluării tratamentului cu IPC la pacienți selectați cu istoric de miocardită necomplicată asociată IPC.	I	C

AV, atrioventricular; IRM, imagistică prin rezonanță magnetică; cTn, troponină cardiacă; CV, cardiovascular; ECG, electrocardiogramă; BEM, biopsie endomiocardică; IC, insuficiență cardiacă; IPC, inhibitori de proteine checkpoint; STI, secția de terapie intensivă; i.v., intravenos; LGE, late gadolinium enhancement; VS, ventricul stâng; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng.

[a]Clasa de recomandare.

[b]Nivel de evidență.

[c]Vezi Tabelul 3 pentru definiția miocarditei associate IPC.BEM ar trebui luată în considerare la pacienții instabili sau IRM este contraindicat.

[d]Precoce:: ≤24 h; Corticoterapie în doză mare (metilprednisolon 500-1000 mg/zi).

[e]Scăerea nivelului de cTn cu 50% de la valoarea maximă.

[f]**Recuperare completă:** Pacienții cu rezoluția completă a simptomelor acute, normalizarea biomarkerilor sau reducerea cTn cu 50% față de nivelul maxim și recuperarea FEVS după întreruperea imunosupresiei sunt considerați cu recuperare completă. IRM poate indica încă LGE sau T1 crescut din cauza fibrozei, dar orice sugestie de edem acut ar trebui să fie absentă. **Recuperare incompletă:** (1) o creștere a simptomelor sau biomarkerilor de miocardită sau incapacitatea de a reduce treptat imunosupresia fără un declanșator clinic sau de biomarker; (2) pacienții cu disfuncție de VS persistentă, în ciuda rezolvării simptomelor acute cu imunosupresie.

[g]**Refractar la steroid:** miocardită care nu se rezolvă sau se agravează (deteriorare clinică sau creșterea persistentă a troponinei după excluderea altor cauze) în ciuda administrării de metilprednisolon în doză mare (Tabelul 3; Date Suplimentare, Tabelul S1).

[h]**Pacienți instabili:** pacienți cu IC simptomatică, aritmii ventriculare, bloc complet nou instalat.

Continuat

© ESC 2022

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

6.1.4 Terapiile cu limfocite T cu receptor antigenic himeric și limfocite infiltrante de tumori și disfuncția cardiacă

Deși nu există studii pe scară largă privind complicațiile cardiovasculare multiple la adulții tratați cu terapii CAR-T, studii mici și rapoarte de caz au arătat că complicațiile CV reprezintă aproximativ 20% din evenimentele adverse.[378] Complicațiile cardiovasculare sunt asociate cu rate ridicate de mortalitate și sunt secundare sindromului de eliberare a citokinelor și sindromului de neurotoxicitate asociat celulelor imunocompetente. Cele mai frecvente complicații CV la pacienții care primesc terapii CAR-T sunt aritmiile (77,6%), inclusiv prelungirea QTc, aritmiile ventriculare și FA; IC (14,3%); și IM și tromboza venoasă (0,5%).[455] Atunci când se suspicionează complicații CV, se recomandă ECG de repaus cu 12 derivații, monitorizare ECG continuă, ecocardiografie transtoracică și dozare cTn și peptide natriuretice. Admiterea în terapie intensivă (nivelul 3) este recomandată în cazurile severe datorită riscului de aritmii cardiace maligne, colaps circulator și insuficiență multiplă de organe. În general, gradul de creștere a citokinelor se corelează cu gravitatea sindromului de eliberare a citokinelor. Proteina C-reactivă nu este specifică pentru sindromul de eliberare a citokinelor și modificările acesteia pot întârzia față de modificările clinice cu ≥12 ore. O creștere dramatică a interleukinei-6 susține diagnosticul de sindrom de eliberare a citokinelor. Managementul complicației cardiovasculare apărute ar trebui să urmeze ghidurile ESC, cu gestionarea suplimentară a sindromului de eliberare a citokinelor (de exemplu, anticorpul anti-receptor pentru interleukina-6, tocilizumab, și dexametazona).[381]

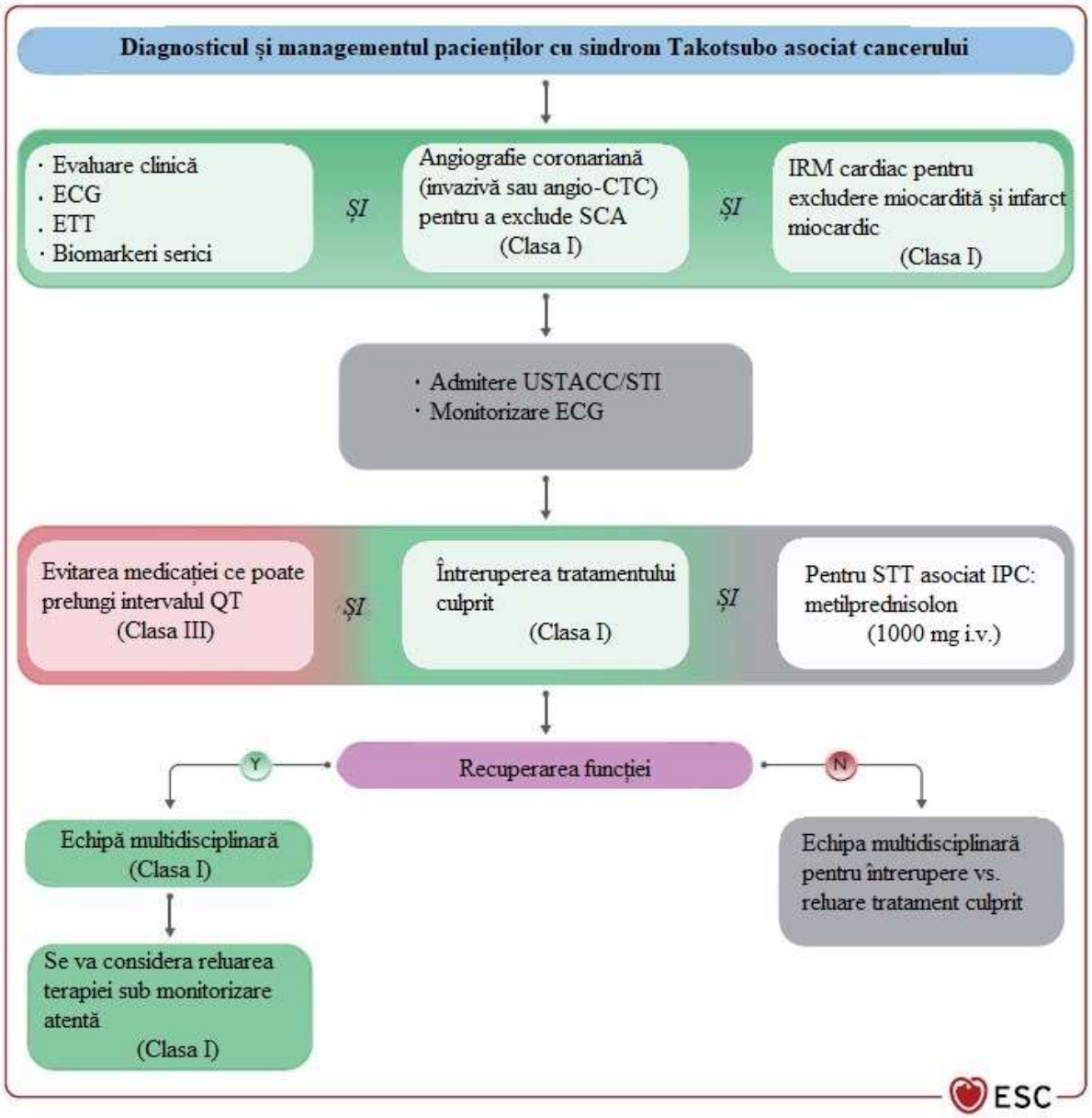

Figura 29. SCA, sindrom coronarian acut; angio-CTC, angio-CT coronarian; USTACC, unitate de supraveghere si tratament avansat a pacienților cardiaci critici ; IRM, imagistică prin rezonanță magnetică; ECG, electrocardiogramă; HDU, IPC- inhibitori de proteine imune checkpoint; STI, secție terapie intensivă; i.v., intravenos; N, nu; TTE, ecocardiografie transtoracică; TTS, Sindrom Takotsubo; Y, da.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

Deși complicațiile CV sunt comune în terapiile cu limfocite infiltrante de tumori, supraviețuirea nu pare să fie afectată semnificativ. Cele mai frecvente evenimente CV sunt hipotensiunea, care poate necesita tratament cu fluide i.v. și vasopresori, fibrilația atrială și, într-o măsură mai mică, creșterea cTn sugestivă pentru leziune miocardică.[380] Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a defini mecanismele și strategiile potențiale de prevenire pentru a ajuta clinicienii în managementul acestor evenimente CV.

6.1.5. Insuficiența cardiacă în timpul transplantului de celule stem hematopoietice

Complicațiile CV în timpul TCSH, inclusiv insuficiența cardiacă[456] congestivă, evenimentele arteriale, tamponada și tulburările de ritm (FA, flutterul atrial și tahicardia supraventriculară)[457], sunt neobișnuite, dar clinic relevante și ar trebui tratate conform ghidurilor specifice ESC (insuficiența cardiacă[14], tahiaritmii[273,441], pericardită lichidiană[444] sau sindromul coronarian acut[458]). Studiile privind tratamentele în timpul TCSH pentru a preveni toxicitatea CV atât acută, cât și tardivă sunt limitate[145]. IECA și beta-blocantele ar putea fi eficiente, dar acest lucru necesită confirmare suplimentară. Programele de exerciții fizice și educație ambulatorie și la domiciliu instituite după TCSH pot îmbunătăți capacitatea de efort și calitatea vieții[459], iar rolul exercițiilor fizice înainte de TCSH este în prezent investigat.[460,461]

6.1.6. Sindromul Takotsubo și cancerul

Prevalența bolilor maligne este ridicată la pacienții cu STT și reprezintă un factor de risc pentru prognostic negativ. Însăși malignitatea, anumite tratamente pentru cancer (5-FU, ICI, VEGFi) și stresul asociat cu diagnosticul, investigații și tratament sunt factori declanșatori sau predispozanți recunoscuți pentru STT.[462-466] Diagnosticul se pune utilizând criteriile generale pentru TTS.[467,468] La un pacient cu cancer cu suspiciune de TTS investigațiile ar trebui să includă examinarea clinică, ECG, ETT, biomarkeri cardiaci (cTn și PN) și IRM cardiac (Figura 29).[468,469] Majoritatea pacienților necesită angiografie coronariană invazivă pentru a exclude infarctul miocardic acut. În cazul pacienților cu malignitate avansată sau cu trombocitopenie semnificativă, unde angiografia coronariană invazivă este contraindicată, se recomandă angio-CT coronarian. Examinările de imagistică cardiacă ar trebui efectuate cât mai devreme posibil când se suspicionează diagnosticul deoarece disfuncția de VS poate fi tranzitorie, iar dacă se remarcă disfuncție semnificativă de VS, se recomandă examinări imagistice repetate pentru a documenta recuperarea funcției VS.

La pacienții cu STT secundar tratamentului oncologic se recomandă oprirea tratamentului culprit. Medicamentele care prelungesc intervalul QT ar trebui evitate.[467] În cazurile de STT asociate cu adminstrarea de IPC, rolul tratamentului imunosupresor este neclar, iar dacă se observă inflamație miocardică la IRM cardiac cu aspect tipic pentru STT, se recomandă administrarea de metilprednisolon i.v. din cauza suprapunerii dintre STT și miocardita induse de IPC. Există informații limitate cu privire la reluarea tratamentului cu IPC după STT și recuperarea funcției VS.

O discuție în echipă multidisciplinară este recomandată după recuperarea din faza acută a STT, iar dacă din punct de vedere oncologic este necesară reluarea tratamentului oncologic culprit, se recomandă monitorizarea periodică a biomarkerilor cardiaci (de exemplu, cTn și PN măsurați înainte de fiecare ciclu de IPC și ETT dacă se observă o creștere în dinamică a acestora) (Figura 29).

Tabel 27 — Recomandări pentru diagnosticul și managementul pacienților cu sindrom Takotsubo și cancer

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
Angiografia coronariană (invazivă sau angio-CTC) este recomandată pentru excludere SCA.	I	C
IRM cardiac este recomandat pentru excludere miocardită și IM.[458]	I	B
Tratamentul ce poate prelungi intervalul QT nu este recomandat în timpul fazei acute a STT.[c]	III	C

© ESC 2022

SCA, sindrom coronarian acut; IRM, imagistică prin rezonanță magnetică; angio-CTC, angiografie prin tomografie computerizată coronariană; VS, ventricul stâng; IM, infarct miocardic; QTc, interval QT corectat; STT, sindrom Takotsubo.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivel de evidență.
[c]Până la normalizarea și deplina recuperare a funcție de VS și a QTc.

6.2. Boala coronariană

6.2.1. Sindroamele coronariene acute

Pacienții cu cancer prezintă un risc crescut de BCI datorită FRCV comuni[34] și toxicității CV a terapiei oncologice[12], amplificată de starea proinflamatorie și protrombotică indusă de cancer (Tabelul 7).[467,468,470-473]

Datele actuale despre SCA la pacienții cu cancer se bazează pe date observaționale și registre, care demonstrează că aceștia prezintă un risc crescut de evenimente CV majore, sângerare și mortalitate cardiacă și non-cardiacă, în special când este diagnosticată în decurs de 1 an.[474-480] Procentul de pacienți cu SCA și cu diagnostic de cancer este în creștere și reprezintă aproximativ 3% din seriile mari de pacienți studiați.[475]

Diagnosticul de SCA se bazează pe aceleași principii ca și la pacienții fără cancer, inclusiv simptome, ECG cu 12 derivatii precoce la prezentare și măsurători seriate ale hs-cTn pentru pacienții care se prezintă cu posibil SCA fără supradenivelare de segment ST (SCA-NSTEMI).[458] Prezentarea clinică poate fi atipică[481] sau mascată de cancer sau de efectele secundare ale terapiei; prin urmare, suspiciunea diagnostică ar trebui să fie ridicată la pacienții cu un risc CV crescut sau tratați cu terapii vasculare cardio-toxice (Tabel 7). La pacienții cu simptome atipice

Tabelul 7 Tratamentele oncologice ce predispun la sindrom coronarian acut

Ateroscleroză accelerată și ruptură de placă	ADT (agoniști GnRH), IPC, nilotinib, ponatinib, radioterapia, VEGFi
Vasospasm	Bleomicină, fluoropirimidine, taxani, VEGFi, alcaloizi din vinca
Tromboză coronariană	Agenți alchilanți (cisplatin, ciclofosfamide), erlotinib, IPC, TIM (lenalidomida, thalidomida), anticorpi monoclonali (VEGFi, anti-CD20), nilotinib, chimioterapia pe baza de platină, IP, ponatinib, VEGFi.

© ESC 2022

ADT, terapie antiandrogenică; GnRH, hormonul eliberator al gonadotropinei; IPC, inhibitori de proteine imune checkpoint; TIM, terapie imunomodulatoare; PI, inhibitori de proteazomi; VEGFi, inhibitori de factor de creștere endotelial vascular.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

ecocardiografia contribuie la stabilirea diagnosticului și exclude alte cauze cardiace de durere toracică.

Managementul SCA la pacienții cu cancer poate fi dificil din cauza fragilității, riscului crescut de sângerare, trombocitopeniei, riscului crescut de tromboză și posibilei necesități de intervenții chirurgicale / intervenții viitoare.[482] Tratamentul cancerului trebuie întrerupt temporar, iar o abordare multidisciplinară urgentă[5] este indicată pentru planificarea unui management individualizat bazat pe ghiduri, având în vedere stadiul cancerului, prognosticul și preferințele pacientului cu privire la managementul invaziv. Ca și în cazul pacienților fără cancer, se recomandă internarea într-o unitate monitorizată și inițierea tratamentului antiischemic și antitrombotic adecvat, în absența contraindicațiilor.

Un studiu amplu de analiză retrospectivă a arătat că intervenția coronariană percutanată (PCI), în ciuda utilizării sale reduse, este asociată cu un risc semnificativ mai scăzut de evenimente cardiovasculare majore și mortalitate generală la pacienții cu cancer (limfoame Hodgkin, non-Hodgkin și cancer de sân, plămân, colon și prostată).[483] Prin urmare, angiografia coronariană imediată și PCI sunt recomandate la pacienții cu cancer și SCA dacă prognosticul pacientului este ≥6 luni sau dacă prezintă complicații acute ale SCA (șoc cardiogen, edem pulmonar, tahiaritmii ventriculare) și revascularizarea oferă ameliorarea simptomelor.[483] Când este indicată stentarea, sunt preferate stenturile medicamentoase de generația a treia datorită riscului mai scăzut de tromboză intra-stent. Angioplastia cu balon este asociată cu un rezultat mai nefavorabil[474] și ar trebui utilizată doar în cazul trombocitopeniei severe sau a necesității de intervenție chirurgicală de urgență. Pentru a evita complicațiile trombotice, rezerva fracțională de flux sau rezerva instantanee de flux sunt recomandate de experți[484] pentru a evita intervențiile inutile, în timp ce ecografia intravasculara și tomografia în coerență optică pot fi utilizate pentru a asigura o aplicare și o expandare optimă a stentului.[485]

Datele retrospective au demonstrat o utilizare mai scăzută a managementului invaziv la pacienții cu cancer cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI), cu un rezultat mai bun pentru pacienții tratați invaziv.[475,480,483] Revascularizarea prin PCI nu a demonstrat un beneficiu de mortalitate la pacienții cu cancer avansat și SCA-NSTE în comparație cu terapia medicală optimă.[479] Prin urmare, o abordare neinvazivă poate fi utilizată la pacienții SCA-NSTE cu risc scăzut (fără semne sau simptome de ischemie în curs sau instabilitate hemodinamică) cu prognostic nefavorabil (mai mic de 6 luni).

Din cauza unui potențial risc mai mare de sângerare (în special la pacienții cu cancer GI activ),[477] strategia antitrombotică preferată după implantarea stenturilor cu eliberare de medicamente constă în terapia dublă antiplachetară (DAPT) cu aspirină și clopidogrel în locul noilor antagoniști P2Y12. Durata DAPT ar trebui să fie cât mai scurtă posibil (1-3 luni).[458] La pacienții care necesită anticoagulare terapeutică și terapie antiplachetară, strategia de tratament constă în adminstrarea de NOAC și un antiplachetar oral (preferabil clopidogrel), după o perioadă scurtă de terapie antitrombotică triplă (până la o săptămână în spital).[458] Chirurgia de bypass coronarian (CABG) poate fi luată în considerare la pacienții cu cancer cu prognostic mai mare de 12 luni, cu boală coronariană extinsă, care nu sunt eligibili pentru PCI, după discuția în cadrul echipei medicale multidisciplinare.

Trombocitopenia (numărul de plachete mai mic de 100 000/μL) este prezentă la aproximativ 10% dintre pacienții cu cancer și poate complica managementul SCA. Datele obținute dintr-o serie mică de cazuri au arătat că angiografia coronariană poate fi efectuată în siguranță la acești pacienți atunci când sunt luate măsuri preventive pentru a evita sângerarea: transfuzia de plachete înainte de cateterizare (pentru număr de plachete mai mic de 20 000/μL), acces radial, hemostază atentă și utilizarea unei doze mai mici de heparină (30-50 U/kg).[486] Antiagregantele plachetare nu trebuie administrate dacă numărul de plachete este mai mic de 10 000/μL pentru aspirină sau mai mic de 30 000/μL pentru clopidogrel. Pentru PCI și CABG, experții recomandă un număr minim de plachete de 30 000/μL și, respectiv, 50 000/μL.[484]

În cazul unui infarct miocardic cu artere coronare fără leziuni obstructive, IRM cardiac poate fi luată în considerare pentru a detecta alte cauze ale leziunii miocardice, în special miocardita și STT.

Când ischemia acută este provocată de terapia oncologică, ar trebui luate în considerare terapii alternative după o discuție în echipa multidisciplinară. În cazul vasospasmului coronarian secundar fluoropirimidinelor și în absența unei terapii alternative, o reluare a tratamentului, deși controversată, poate fi luată în considerare într-o unitate cu monitorizare după excluderea bolii coronariene severe (angio-CT sau angiografie coronariană) și după inițierea terapiei profilactice cu nitrați cu acțiune prelungită și blocante ale canalelor de calciu (BCC).[487-489]

După SCA, se recomandă o revizuire a medicației oncologice, iar orice medicament ce se asociază cu tromboză și infarct miocardic ar trebui oprit. Medicația oncologică ce se asociază cu tromboză acută și infarct miocardic după SCA (Tabelul 7) ar trebui reluată după o discuție în echipă multidisciplinară pentru a explora alte terapii pentru cancer, cu educarea adecvată a pacientului și consimțământul acestuia. Terapiile oncologice care nu sunt asociate cu infarct miocardic pot fi reluate după ce revascularizarea, acolo unde este indicată, a fost finalizată și pacientul este stabilizat după SCA.

Tabel 28 — Recomandări pentru managementul sindroamelor coronariene acute la pacienții în tratament oncologic

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
O strategie invazivă este recomandată la pacienții cu cancer care prezintă STEMI sau SCA-NSTE cu risc înalt și o speranță de viață ≥ 6 luni.[475,479,483]	I	B
Tratamentul conservator, non-invaziv ar trebui luat în considerare la pacienții care se prezintă cu STEMI sau SCA-NST cu un prognostic nefavorabil[c] (cu o speranță de viață mai mică de 6 luni) și/sau risc foarte mare de sângerare.[479]	IIa	C
Se recomandă întreruperea temporară a terapiei oncologice la pacienții la care se suspectează că aceasta contribuie apariția SCA.[d,10,490]	I	C
La pacienții cu cancer cu un risc foarte mare de sângerare tratați cu PCI pentru SCA ar trebui luată în considerare o terapie de scurtă durată cu DAPT.[e]	IIa	C

Continuat

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

Aspirina nu este recomandată la pacienții cu cancer, trombocitopenie și SCA dacă numarul de plachete este mai mic de 10 000/μL	III	C
La pacienții cu cancer, trombocitopenie și SCA, clopidogrelul nu este recomandat dacă numărul de plachete este mai mic de 30 000/μL și prasugrel și ticagrelor nu sunt recomandate dacă numărul de plachete este mai mic de 50 000/μL.	III	C
Ticagrelor sau prasugrel ar putea fi luate în considerare la pacienții cu cancer cu risc scăzut de sângerare și risc trombotic crescut tratați prin PCI pentru SCA.	IIb	C

© ESC 2022

SCA, sindrom coronarian acut; CrCl, clearance la creatinină; CV, cardiovascular; DAPT,dublă terapie antiplachetară;

GI, gastrointestinal; GU, genitourinar; SCA-NST, sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST; PCI, angioplastie coronariană percutană; STEMI, infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST; ULN, limita superioară a normalului.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivel de evidență.
[c]Asociat cu boală neoplazică avansată și/sau comorbidități non-CV ireversibile.
[d]Terapiile oncologice asociate cu un risc crescut de SCA (foarte comune [> 10%]): capecitabină, paclitaxel, cisplatină, carfilzomib, bevacizumab, ramucirumab, aflibercept, axitinib, sorafenib, pazopanib, cabozantinib, lenvatinib, ponatinib, erlotinib.
[e]Risc crescut de sângerare GI sau GU, interacțiuni semnificative medicamentoase, disfuncție renală severă (CrCl < 30 mL / min), boală hepatică semnificativă (alaninaminotransferază / aspartataminotransferază > 2 × ULN) sau trombocitopenie semnificativă (număr de plachete < 50.000 / μL).

6.2.1. Sindroame coronariene cronice

Mai multe tratamente oncologice sunt asociate cu un risc crescut de angină stabilă și sindroame coronariene cronice (SCC).[491] 5-FU și capecitabina pot precipita angina de efort în unele cazuri.[4,482,492] Chimioterapia care conține platină poate induce ischemie de obicei după unul din primele trei cicluri și la pacienții cu boală coronariană preexistentă.[493] Incidența ischemiei miocardice este de 1-5% la agenții anti-microtubuli, 2-3% la VEGF-TKI cu molecule mici și 0,6-1,5% la terapiile cu anticorpi monoclonali VEGFi.[492] De asemenea, nilotinib, ponatinib[494] și IPC[335] accelerează ateroscleroza, ceea ce poate duce la angină stabilă.

Pacienții în tratament oncologic care se prezintă cu angină stabilă nou diagnosticată ar trebui să beneficieze de o evaluare clinică atentă, de reducerea semnificativă a FRCV și de un tratament medical inițial al simptomelor.[484] Diagnosticul și managementul SCC ar trebui să urmeze Ghidul ESC 2019 pentru diagnosticul și managementul sindroamelor coronariene cronice.[100]

Managementul SCC este similar la pacienții cu și fără cancer, în conformitate cu recomandările ghidului.[100] Cu toate acestea, în prezența SCC, deciziile privind revascularizarea coronariană ar trebui luate în echipă multidisciplinară care include specialiști în cardio-oncologie, cardiologie intervențională și oncologie.[5] PCI la pacienții cu cancer se asociază cu un risc crescut de sângerare, de reinternare în termen de 90 de zile pentru IM acut, mortalitate în spital și pe termen lung și necesitatea de revascularizare repetată, severitatea riscului depinzând atât de tipul de cancer, cât și de stadiul acestuia.[495,496] Riscul de sângerare ar trebui să fie redus prin menținerea unei perioade cât mai scurte a DAPT.[497,498] Riscul este mai mare la pacienții diagnosticați cu cancer în anul precedent.[477]

Tabel 29 — Recomandări pentru managementul sindroamelor coronariene cronice la pacienții în tratament oncologic

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
La pacienții cu cancer și SCC, se recomandă ca durata DAPT să fie individualizată după revascularizare în funcție de riscul trombotic/ischemic și de cel sângerare, de tipul și stadiul neoplaziei și de tratamentul oncologic.[100,498]	I	C

© ESC 2022

SCA, sindrom coronarian acut; DAPT, dublă terapie antiplachetară.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

6.3. Valvulopatii

Agravarea sau apariția unor noi valvulopatii la pacienții cu cancer poate fi legată de afecțiuni concomitente, inclusiv DCATC, SCA, HP, endocardită, tumori cardiace și tromboză de proteză mecanică.[499,500]

O valvulopatie severă preexistentă este asociată cu un risc crescut de DCATC,[12,501-503] și poate prezenta, de asemenea, un risc pentru rezultatele intervențiilor chirurgicale cu viză oncologică. La pacienții cu proteze mecanice, trebuie pus în balanță riscul de tromboză vs. sângerare în timpul tratamentului chimioterapic. La pacienții cu valvulopatii severe diagnosticate la evaluarea inițială, terapia optimă va fi discutată în echipă multidisciplinară. Chirurgia cardiacă este dificilă la pacienții cu cancer din cauza comorbidităților, fragilității, fibrozei mediastinale secundară RT anterioare, vindecare deficitară a plăgilor și necesității unui tratament oncologic cât mai precoce (chirurgie, chimioterapie, terapii țintite care afectează vindecarea rănilor). Implantarea transcateter a valvei aortice (TAVI) poate fi o opțiune pentru pacienții cu cancer și stenoză aortică strânsă pentru a reduce timpul de recuperare și întârzierile în începerea tratamentului oncologic.[504-506]

Pacienții cu cancer la care se suspicionează valvulopatie nouă sau agravată (dispnee sau suflu valvular nou) sau cei cu febră și hemoculturi pozitive, trebuie evaluați pentru endocardită și tratați conform recomandărilor din Ghidul ESC / Asociația Europeană pentru Chirurgie Cardio-Toracică (EACTS) din 2021 pentru managementul bolilor valvulare,[507] luând în considerare prognosticul legat de cancer. Dacă este indicată înlocuire chirurgicală sau tratament intervențional la un pacient în tratament oncologic, se recomandă discuție în echipă multidisciplinară pentru stabilirea tipului de tratament și a managementului oncologic periprocedural.

Tabel 30 — Recomandări pentru managementul valvulopatiilor la pacienții în tratament oncologic

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
La pacienții cu valvulopatii severe și cancer se recomandă management conform Ghidului ESC/EACTS 2021 pentru managementul valvulopatiilor, luând în considerare prognosticul neoplaziei și preferința pacientului.[507]	I	C

Continua

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 12 February 2023

In patients with cancer developing new VHD during cancer therapy, management according to the 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of VHD[507] is recommended, taking into consideration cancer prognosis and patient comorbidities.	I	C

© ESC 2022

EACTS, European Association for Cardio-Thoracic Surgery; ESC, European Society of Cardiology; VHD, valvular heart disease.
[a]Class of recommendation.
[b]Level of evidence.

6.4. Aritmii cardiace

6.4.1. Fibrilația atrială

Fibrilația atrială poate apărea la pacienții oncologici în diferite situații: poate fi a marker al tipului de cancer sau al cancerului ocult sau poate apărea la pacienți ce au suferit intervenții chirurgicale, care au urmat tratament chimioterapic sau radioterapie.[508,509] Toate tipurile de cancer prezintă un risc crescut de asociere a fibrilației atriale comparativ cu grupul de control, dar riscul de fibrilație atrială depinde de tipul și stadiul cancerului.[510,511] Tratamentul cu viză oncologică poate fi el însuși determinant direct al apariției fibrilației atriale sau aceasta poate fi consecința interacțiunii dintre terapia oncologică si un substrat preexistent la pacienții vârstnici.

În timpul terapiei oncologice, fibrilația atrială poate apărea cu o frecvență care variază de la 2% la 16%, în funcție de o varietate de factori,[4,490,508,512 514] și se poate prezenta fie ca FA nou diagnosticată, fie ca FA paroxistică recurentă. Riscul de a dezvolta FA este mai mare la pacienții cu vârsta peste 65 de ani și/sau cu BCV preexistente.[4,509,512,515] Chirurgie oncologică este asociată cu o rată variabilă de apariție a FA, cu cea mai mare incidență raportată pentru intervențiile chirurgicale pulmonare, variind de la 6% la 32%, dar și în cazurile de intervenție chirurgicală non-toracică (de ex. 4–5% după colectomie).[509]

Multe medicamente anticanceroase au fost asociate cu un risc crescut de FA atât în ceea ce privește FA incidentală, cât și cea recurentă (date suplimentare, Tabelul S18).[251] FA poate apărea la scurt timp după inițierea tratamentului [516] sau la câteva săptămâni sau luni.[517,518] Fiziopatologia fibrilației atriale asociată cu cancerul este complexă și a fost pe larg revizuită anterior (Figura 30).[509]

La pacienții neoplazici, apariția FA este asociată cu un risc de două ori mai mare de tromboembolism/accident vascular cerebral sistemic și de șase ori mai mare de a dezvolta insuficiență cardiacă [4,509,512] Coexistența cancerului cu FA crește mortalitatea de orice cauză, sângerare majoră și hemoragie intracraniană. Asocierea dintre cancer și accidentul vascular cerebral ischemic diferă între tipurile de cancer și în unele tipuri, riscul de sângerare pare să-l depășească pe cel tromboembolic.[519] Conduita terapeutica în cazul acestor pacienți trebuie sa corespundă recomandărilor din Ghidurile ESC 2020 pentru diagnosticul și gestionarea fibrilației atriale [273] și trebuie aplicată abordarea „ABC" (Atrial fibrillation Better Care) (A: Anticoagulare pentru a evita accidentul vascular cerebral/ embolie sistemică, B: control mai bun al simptomelor sau al ritmului cardiac și intervenții pentru controlul ritmului și C: Comorbidități și Managementul factorilor de risc cardiovascular, inclusiv modificări ale stilului de viață).

Managementul imediat al FA la pacienții cu cancer ar trebui să cuprindă cardioversie electrică în cazuri de instabilitate hemodinamică,[521] în timp ce în cazurile fără instabilitate hemodinamică, alternativa între controlul ratei și ritmului are câteva considerații importante specifice pacienților cu cancer. Medicamentele pentru controlul ritmului pot duce la prelungirea intervalului QT,[369] au frecvent interacțiuni medicament-medicament cu terapiile pentru cancer sau pot avea o eficacitate limitată dacă o terapie pentru cancer este cauza specifică de FA.[508] Dintre medicamentele de control al alurii ventriculare, beta-blocantele sunt preferate, mai ales dacă terapiile pentru cancer sunt determinanți direcți ai disfuncției cardiace, în timp ce diltiazem și verapamil trebuie evitate acolo unde este posibil din cauza interacțiunile lor medicamentoase și efectelor inotrop negative.[508] Posibilitatea ablației FA ar trebui discutată la pacienții selectați cu insuficiență cardiacă/disfuncție sistolică a ventriculului stâng și/sau simptome necontrolate, luând în considerare stadiul neoplaziei și prognosticul în cadrul unei echipe multidisciplinare.[522]

O problemă complexă la pacienții cu cancer cu FA nou diagnosticată este stratificarea riscului de accident vascular cerebral/embolie sistemică, care, conform ghidurilor, ar trebui să se bazeze pe scorul CHA2DS2-VASc (Insuficiență cardiacă congestivă, Hipertensiune arterială, Vârsta ≥75 ani [2 puncte], Diabet zaharat, Accident vascular cerebral [2 puncte]—Boală vasculară, Vârsta 65–74 de ani, categoria sex [femeie]).[273,523,524] Scorul CHA2DS2-VASc nu a fost extensiv validat la pacienții cu cancer.[525] Într-o cohortă mare de pacienți cu FA, valoarea predictivă a scorului CHA2DS2-VASc a fost mai mică la pacienții cu cancer decât la cei fără, dar o creștere progresivă a riscului de accident vascular cerebral ischemic conform Scorul CHA2DS2-VASc a fost găsită și la pacienții cu FA și cancer (de la 0,9% pe an la 8,9% pe an).[519] Cu toate acestea, ținta acestui scor nu este de a identifica pacienții cu risc ridicat, ci mai degrabă de a identifica indivizi cu risc scăzut la care anticoagularea poate fi evitată. Un studiu pe baza setului de date din sistemul de sănătate danez a constatat că scorurile CHA2DS2-VASc de 0 și 1 punct la pacienții cu neoplazie recent diagnosticată au fost asociate cu un risc mai mare de accident vascular cerebral/tromboembolism la 2 ani decât la pacienții fără cancer recent.[526] Această idee ar trebui să fie luată în considerare în definirea raportului risc/beneficiu al tratamentului anticoagulant la pacientul oncologic. Prin urmare, decizia pentru anticoagulare la pacienții cu o malignitate activă trebuie să ia în considerare riscul crescut de tromboză și/sau sângerare și alte scoruri de risc utilizate pentru populațiile generale de FA.[509] Pentru evaluarea riscului de sângerare, HAS-BLED (Hipertensiune arterială, Insuficiență renală și hepatică, Accident vascular cerebral, Sângerare, INR labil, Vârstnici, Droguri sau Alcool) poate fi luat în considerare. O abordare propusă pentru terapia anticoagulantă în cancer, pe baza acronimului T (risc trombotic), B (risc de sângerare), I (interacțiuni între medicamente), P (accesul și preferințele pacientului), este subliniată în Figura 31.[519,527]

Se recomandă tratament anticoagulant pe termen lung la pacienții adulți cu Scorul CHA2DS2-VASc ≥2 la bărbați sau ≥3 la femei și trebuie luată în considerare atunci când scorul este 1 la bărbați și 2 la femei.[273] Tipul de fibrilație atrială (adică nou diagnosticată, paroxistică, persistentă, persistentă pe termen lung permanentă, postoperatorie) nu trebuie să influențeze indicația tromboprofilaxiei.[273] Aceeași abordare poate fi propusă pentru pacienții cu cancer și FA, luând în considerare și că scorul CHA2DS2-VASc subestimează riscul lor tromboembolic.[530] În cazul patologiei neoplazice, luarea deciziilor privind anticoagularea orală pe termen lung ar trebui să ia în considerare și tipul de cancer, stadiul acestuia, evaluarea în dinamică între riscul trombogen și riscul de sângerare.[508,509] Utilizarea antagoniștilor vitaminei K (AVK) în cancer este limitată de dezavantajele lor în acest cadru; în orice caz, rămân singurele anticoagulante indicate la pacienții cu stenoză mitrală moderată sau severă sau o valvă protetică mecanică. Heparina cu greutate moleculară mică (HGMM) constituie o opțiune viabilă de anticoagulare pe termen scurt, în special la pacienții internați cu diagnostic recent de cancer sau boala canceroasă avansată sau în timpul unor tratamente pentru cancer.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

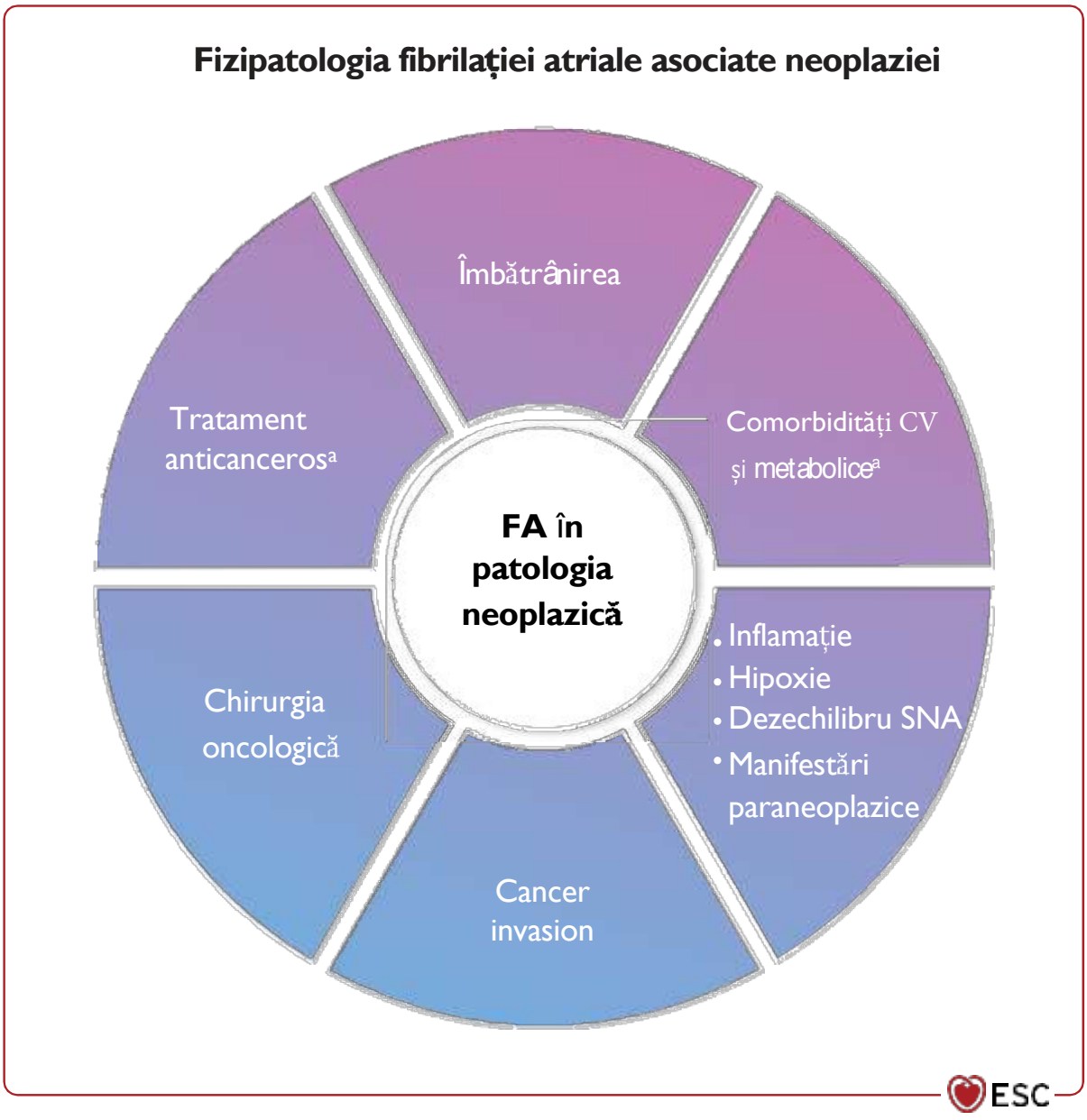

Figura 30 Fiziopatologia fibrilației atriale asociată cu cancerului. FA, fibrilație atrială; SNA, sistem nervos autonom; CV, cardiovasculare; DZ, diabet zaharat; IC, insuficienta cardiaca; IHD, cardiopatie ischemică; VHD, boala cardiacă valvulară. a Date suplimentare, Tabelul S18. b Obezitate, hipertensiune arterială, DZ, boli cardiovasculare (IC, VHD, IHD, cardiomiopatii, amiloidoză cardiacă), boli tiroidiene, apnee obstructivă în somn, boală pulmonară obstructivă cronică, boală cronică de rinichi, disfuncție autonomă, consum de alcool, predispoziție genetică

(de ex. pacienții care primesc chimioterapie mielosupresoare sau cu istoric recent de sângerare activă). Cu toate acestea, eficacitatea HGMM pentru prevenția accident vascular cerebral sau emboliei sistemice în FA nu a fost stabilită și utilizarea lor se bazează numai pe eficacitatea și siguranța dovedită în trombembolismul venos. Utilizarea unui NOAC pentru FA nu a fost evaluată într-un studiu randomizat la pacienții oncologici. Cu toate acestea, analizele secundare ale studiilor NOAC folosind inhibitori direcți ai factorului Xa (ROCKET AF [Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation], ARISTOTLE [Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation], ENGAGE AF-TIMI [48] [Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48]) și datele observaționale sugerează o mai bună siguranță și cel puțin o eficacitate similară a NOAC în comparație cu AVK la pacienți cu FA și cancer activ.[531 538] Utilizarea NOAC în cancer este limitată de interacțiunea intermedicamentoasă,[508] disfuncția renală severă, riscul crescut de sângerare la pacienții cu malignități gastrointestinale sau genito-urinare (GU) pentru care nu s-a intervenit chirurgical sau la care există malignități reziduale postintervenție sau absorbție GI afectată.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

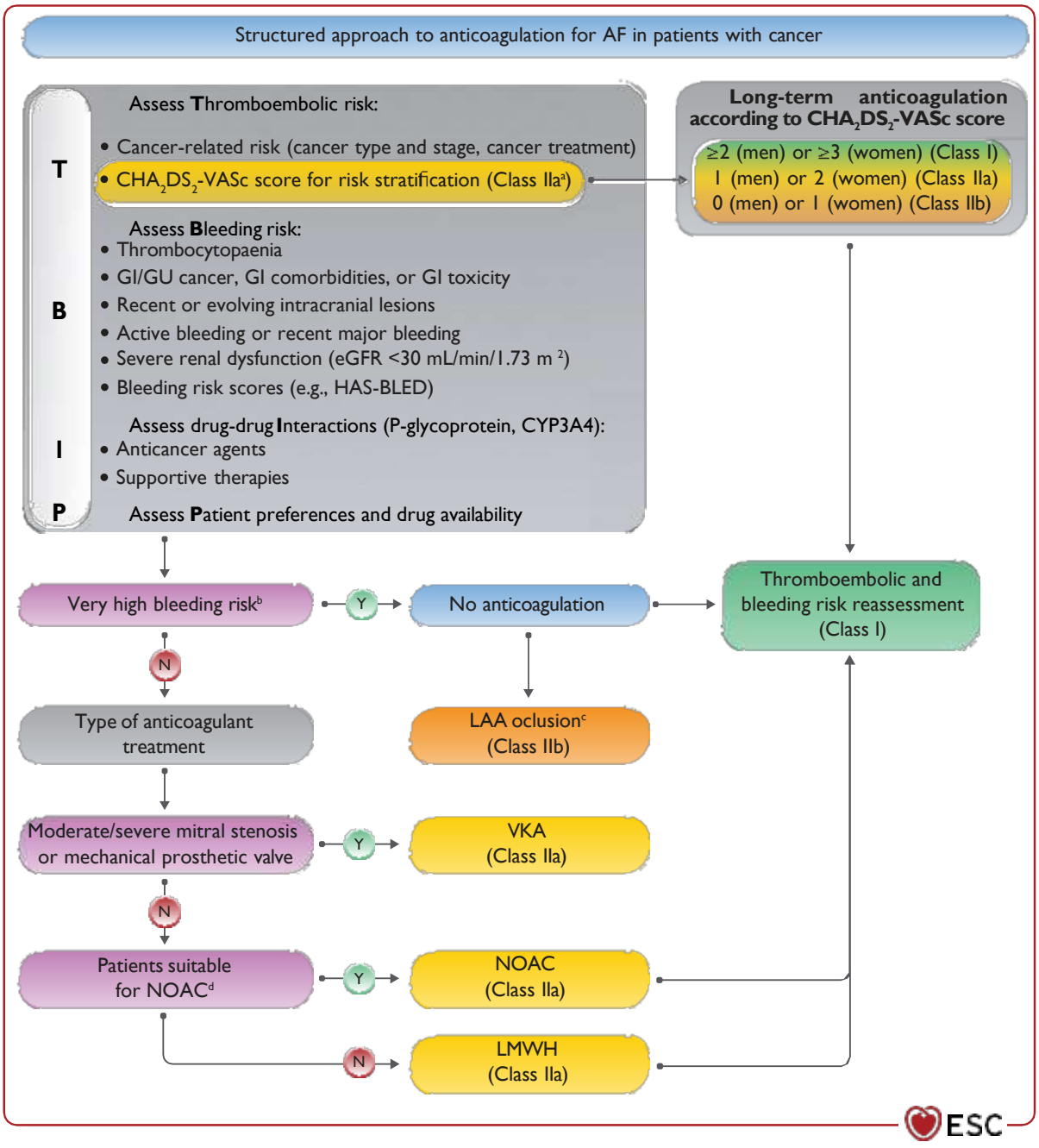

Figura 31 Abordarea structurată a anticoagulării pentru fibrilația atrială la pacienții cu cancer. FA, fibrilație atrială; CHA2DS2-VASc, Insuficiență cardiacă congestivă, Hipertensiune arterială, Vârsta 75 ani (2 puncte), Diabet zaharat, Accident vascular cerebral (2 puncte)—Boală vasculară, Vârsta 65–74 ani, Categoria sexului (feminin); CrCl, clearance-ul creatininei; eGFR, rata de filtrare glomerulară estimată; GI, gastrointestinal; GU, genito-urinar; HAS-BLED, Hipertensiune, Funcție renală și hepatică anormală, Accident vascular cerebral, INR labil, Vârstnici, Droguri sau alcool; LA, atrială stângă; LAA, apendice atrial stâng; HBPM, heparine cu greutate moleculară mică; N, nu; NOAC, anticoagulant oral non-antagonist al vitaminei K; AVK, antagoniști ai vitaminei K; Y(yes), da. [a]La pacienții selectați, trebuie luați în considerare parametrii imagistici cardiaci legați de riscul tromboembolic crescut (tromb LAA, atriul stâng sever dilatat, tulpina LA sever afectată[528]). [b]Risc de sângerare foarte mare: sângerare majoră activă sau recentă (cu 1 lună înainte); leziuni intracraniene recente/evolutive; număr de trombocite, 25 000/μL. Conform Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază[529], sângerarea majoră este definită ca o scădere a nivelului hemoglobinei ≥2 g/dL și/sau transfuzia a 2 unități de masă eritrocitară și/sau sângerare fatală și/sau sângerare într-o zonă critică. (intracraniană, intraspinală, intraoculară, pericardică, intraarticulară, intramusculară cu sindrom compartimentar sau retroperitoneal). [c]Închiderea percutanată a apendicelui stâng poate fi luată în considerare la pacienți cu o speranță de viață de mai mare de 1 an care prezintă un risc crescut de tromboembolie și sângerare și la care anticoagularea este contraindicată. [d]Condiții favorizante HBPM: cancer GI/GU neoperat; comorbidități GI sau toxicitate; disfuncție renală severă (CrCl, 15 ml/min); Interacțiuni medicamentoase majore ale NOAC, număr de trombocite, 50 000/μL.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Dispozitivele de închidere pentru apendicele atrial stâng (LAA) sunt utilizate în practica clinică în cazuri atent selecționate. Potențialele complicații legate de implant - inclusiv tromboză legată de dispozitiv - și lipsa datelor prospective în cadrul pacienților cu cancer trebuie luate în considerare pentru această opțiune. Într-o analiză retrospectivă recentă a pacienților cu ocluzie LAA riscul de AVC ischemic/ accident ischemic tranzitor în spital a fost mai mare la pacienții cu cancer activ decât la cei fără cancer sau fără antecedente de cancer. Rata outcome compozit intraspitalicesc (deces în spital, accident vascular cerebral ischemic/accident ischemic tranzitor, embolie sistemică, sângerare care a necesitat transfuzie de sânge, revărsat pericardic/tamponadă cardiacă tratată cu pericardiocenteză sau chirurgical și îndepărtarea dispozitivului embolizat) și a outcome compozit la 30 de zile/180 de zile nu au fost semnificativ diferite între grupuri.[539]

Debutul FA poate fi legat de factori tranzitori, cum ar fi perioada perioperatorie sau efectul medicamentelor cunoscute pentru a facilita debutul FA. Presupunerea tradițională că în aceste cazuri poate apărea FA ca eveniment izolat fără recurență poate să nu fie valabil deoarece apariția de FA poate fi adesea legată de un substrat atrial preexistent cu vulnerabilitate la AF.[540] A fost asociată FA postoperatorie cu un risc de patru până la cinci ori de recidivă a FA în următorii 5 ani, împreună cu un risc tromboembolic pe termen lung comparabil cu FA fără legătură cu intervenția chirurgicală.[273,540,541] Terapia cu anticoagulant a determinat risc mai mic de evenimente tromboembolice și deces în ambele grupuri.[541] În absența dovezilor directe, anticoagularea pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice trebuie luată în considerare la pacienți cu risc de accident vascular cerebral cu FA după o intervenție chirurgicală pentru cancer ținând cont de beneficiul clinic net și de preferințele pacientului.[273] În mod similar, la pacienții cu FA aparent legat de factori tranzitori -cum ar fi chimioterapia, alte medicamente sau tulburări electrolitice — o evaluare clinică atentă a tendinței de a dezvolta în continuare FA este necesară, cu necesitatea revizuirii raportului risc/beneficiu al prescrierii de anticoagulare pe termen lung după o perioadă de 3 luni.

La pacienții oncologici și recent diagnosticați sau cu recidivă de FA, luarea deciziilor necesită management multidisciplinar cardio-oncologic,[5] ținând cont de faptul că nici prezența, nici riscul de apariție FA nu constituie contraindicații de inițiere a tratamentul anticanceros.[508,517]

Recomandări Tabel 31 — Recomandări pentru conduita terapeutică în cazul pacienților cu fibrilație atrială ce urmează terapie antineoplazică

Recommendations	Clasă[a]	Nivel[b]
Scorul CHA_2DS_2-VASc trebuie calculat pentru stratificarea riscului de AVC/tromembolism systemic, cu precizarea că ar putea subestima riscul thromboembolic real[519,526]	IIa	C
Anticoagularea pe termen lung este recomandată pentru prevenția AVC/tromboembolie sistemice la pacienți neoplazici cu FA și scor CHA_2DS_2-VASc score ≥2 (bărbați) sau ≥3 (femei) conform recomandărilor Ghidului ESC 2020 pentru diagnosticul si managementul fibrilației atriale[273]	I	C
Anticoagularea pe termen lung pentru prevenția AVC/trombembolism sistemic poate fi luată în considerare la pacienții neoplazici cu scor CHA_2DS_2-VASc score = 1 (bărbați) sau = 2 (femei) conform recomandarilor Ghidului ESC 2020 pentru diagnosticul si managementul fibrilației atriale.[273]	IIa	C
Pacienții neoplazici cu FA si scor CHA_2DS_2-VASc 0 (bărbați) sau 1 (femei) ar putea avea risc thromboembo-lic mai ridicați comparative cu pacienții fără patologie neoplazică și ar trebui luată în considerare terapia anticoagulantă după evaluarea riscului de sângerare.[526]	IIb	C
Reevaluarea periodică a riscului tromboembolic și a celui de sângerare este recomandată pe perioada urmării pacientului neoplazic cu FA.[d,273]	I	C
Sunt de preferat NOAC pentru prevenția AVC should be considered for stroke în defavoarea HGMM sau AVK (vor fi excluși pacienții cu valve mecanice sau stenoză mitrală moderat-severă) la pacienții ce nu prezintă risc hemoragic crescut, intercațiuni medicamentoase semnificative sau insuficiență renală în stadiu avansat.[531–537]	IIa	B
HGMM sunt de preferat la pacienții cu patologie oncologică active si FA care nu au indicație de NOAC.[525]	IIa	C
Închiderea urechiușii stângi poate fi considerate pentru prevenția AVC la pacienții cu neoplazie si FA si contraindicații pentru tratamentul anticoagulant pe termen lung și speranță de viață de 12 luni.[273,539]	IIb	C
Tratamentul antiagregant sau profilaxia cu HGMM nu sunt recomandate pentru prevenția accidentului vascular cerebral sau a tromboembolismului systemic la pacienții oncologici cu FA.[273]	III	C
Strategiile de control a AV, de preferat cu beta blocante, trebuie luate în considerare la pacienții care tolerează FA și sunt în curs de tratament antineoplazi.[g].	IIa	C

© ESC 2022

5-FU, 5-fluorouracil; FA, fibrilație atrială; IMC, indicele de masă corporală; CHA2DS2-VASc, Insuficiență cardiacă congestivă, Hipertensiune arterială, Vârsta 0,75 ani (2 puncte), Diabet zaharat, Accident vascular cerebral (2 puncte)—Boală vasculară, Vârsta 65–74 ani, Categoria sexului (feminin); CrCl, clearance-ul creatininei; eGFR, rata de filtrare glomerulară estimată; EGFR, receptorul factorului de creștere epidermic; ESC, Societatea Europeană de Cardiologie; IC, insuficienta cardiaca; LAA, apendicele atrial stâng; HGMM, heparine cu greutate moleculară mică; VS, ventricular stâng; MM, mielom multiplu; NOAC, anticoagulante orale non-antagoniste ale vitaminei K; AVK, antagoniști ai vitaminei K.

[a]Clasă de recomandare.

[b]Nivelul dovezilor.

[c]Factori care pot crește riscul tromboembolic la pacienții cu cancer, inclusiv comorbidități (proteinurie . 150 mg/24 h, eGFR , 45 ml/min/1,73 m2, IMC ≥ 30 kg/m2, trombofilie), tip de cancer (pancreatic, gastric, ovarian, creier, plămân, MM), stadiul cancerului (boală metastatică) terapii anticancer: agenți alchilanți, aflibercept, bevacizumab, antracicline, capecitabină, 5-FU, gemcitabină, metotrexat, inhibitori EGFR, bleomicina, axitinib, lenvatinib, pazopanib, ibnitinib carfilzomib, irinotecan, taxani, tasonermin, tretinoin.

[d]Riscul de accident vascular cerebral și de sângerare se pot modifica atât în timpul tratamentului pentru cancer, cât și pe parcursul cursului boala de bază; reevaluarea este importantă pentru a informa deciziile de tratament și pentru a aborda factorii de risc de sângerare potențial modificabili.

[e]Pacienți care primesc tratament pentru cancer, pacienți diagnosticați cu cancer în ultimele 6 luni, și pacienții cu boală progresivă sau avansată.

[f] Risc de sângerare ridicat, disfuncție renală severă (CrCl, 15 ml/min); interacțiuni medicamentoase majore cu NOAC

[g] Pacienți asimptomatici sau cu simptome ușoare fără semne sau simptome de IC sau deteriorarea funcției VS. Ținta optimă a frecvenței cardiace la pacienții cu FA este neclară. O frecvență cardiacă în repaus de <110 bpm (adică controlul nu foarte strict al frecvenței) ar trebui considerată ca țintă inițială a frecvenței cardiace pentru terapia de control al frecvenței. O revizuire a strategiei ratei vs. ritmului ar trebui făcută la sfârșitul tratamentului pentru cancer.[273]

Continuat

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

6.4.2. Intervalul QT corectat lung și aritmiile ventriculare

Aritmiile ventriculare nu sunt frecvente la pacienții neoplazici, cu toate că incidența crește la pacienții cu neoplasme avansate și comorbidități cardiovasculare. Mecanismele implicate în apariția aritmiilor ventriculare induse de terapia anitcanceroasă includ: (1) efecte directe ale medicamentelor asupra activității/expresiei canalelor ionice care controlează potențialele de acțiune ventriculare și (2) un substrat aritmogenic permanent creat de cancer și inflamația sistemică secundară neoplasmului, comorbidităților cardiovasculare preexistente și/sau o nouă toxicitate cardiovasculară legată de tratamentul cancerului.

Tratamentul aritmiilor ventriculare induse de terapia anticanceroasă urmează indicațiile ghidurilor clinice generale. La pacienții cu aritmii ventriculare autolimitate asimptomatice, întreruperea tratamentului nu este necesară decât dacă medicamentele au toxicitate adițională sau modificările pe EKG persistă. Aritmiile ventriculare simptomatice necesită reducerea dozelor de chimioterapic sau întreruperea tratamentului și îndrumarea spre serviciul de cardiologie pentru evaluare și tratament.

Aritmiile ventriculare recurente simptomatice amenințătoare de viață au nevoie de intervenții în urgență. Administrarea antiaritmicilor din clasele IA, IC și III este limitată de riscul interacțiunilor medicamentoase și prelungirea QTc. Beta blocantele și antiaritmicile din clasa IB au mai mică probabilitatea de a interacționa cu alte terapii sau de a prelungi QTc. Beta blocantele sunt medicamentele de elecție dacă citostaticele folosite de pacient induc disfuncție cardiacă. Amiodarona este medicamentul antiaritmic de elecție la pacienții cu boală cardiacă structurală sau instabilitate hemodinamică.

Tabel 8 Factorii de risc pentru alungirea intervalului QT și torsadă de vârfuri induse de

Correctable	Necorectabili
Medicamente care alungesc intervalul QT • Antiaritmice • Antibiotice • Antidepresive • Antifungice • Antiemetice • Antihistaminice • Antipsihotice • Diureticele de ansă • Opioidele Bradiaritmii Dezechilibre electrolitice • Hipokaliemia (≤3.5 mEq/L) • Hipomagnezemia (≤1.6 mEq/L) • Hipocalcemia (≤8.5 mEq/L) Dozarea inadecvată a medicamentelor care alungesc intervalul QT, care au clearence hepatic și renal	Infarctul miocardic acut Vârsta > 65 ani Alungirea intervalului QTc Istoric familial de moarte subită (sindrom QT lung congenital, polimorfisme genetice) Sexul feminin Disfuncție renală (pentru medicamentele excretate renal) Istoric personal de sincopă sau torsadă de vârfuri indusă medicamentos Boală cardiacă preexistentă (boală coronariană, insuficiență cardiacă, HVS) Infarctul miocardic acut Vârsta > 65 ani Alungirea intervalului QTc

CAD, boala coronariană; BCV, boli cardiovasculare; IC, insuficiență cardiacă; LQTS, sindrom QT lung; VS, ventricular stâng; QTc, interval QT corectat; TdP, torsade de pointes.
Consultați https://www.crediblemeds.org.
[b]QTc folosind corecția Fridericia (QTcF = QT/3√RR) este recomandat la pacienții oncologici.

© ESC 2022

Tabel 9 Clasificarea alungirii QTc indusă de terapia anticanceroasă

Classification	Drugs
Risc crescut: alungire QTcF ≥ 10 ms și risc de tosadă de vârfuri	• Aclarubicin • Arsenic trioxide • Glasdegib • Nilotinib • Oxaliplatin • Pazopanib • Ribociclib • Sunitinib • Toremifene • Vandetanib
Risc moderat: alungire QTcF ≥ 10 ms și risc scăzut/minim de torsadă de vârfuri	• Abarelix • Belinostat • Brigantinib • Carbozantinib • Ceritinib • Crizotinib • Dovitinib • Entrectinib • Eribulin • Gilteritinib • Ivosidenib • Lapatinib • Lenvatinib • Osimertinib • Panobinostat • Rucaparib • Selpercatinib • Sorafenib • Tipiracil/trifluridine • Vemurafenib
Risc scăzut: alungire QTcF < 10 ms	• ADT • Afatinib • Axitinib • Binimetinib • Bortezomib • Bosutinib • Carfilzomib • Dabrafenib • Dasatinib • Encorafenib • Midostaurin • Pertuzumab • Ponatinib • Romidepsin • Quizartinib • Tamoxifen • Vorinostat

QTcF = QTc utilizând corecția Fridericia (QTcF = QT/[3]√RR)
ADT, terapie de inhibare androgenică; QTcF, intervalul QT corectat folosind corecția Fridericia; TdP, torsade de pointes.
aADT poate prelungi intervalul QTc (agonist GnRH, antagonist GnRH, bicalutamidă, flutamidă, apalutamidă, darolutamidă, enzalutamidă și abirateronă) (vezi Figura 21). Dezvoltat din informații de prescriere EMA,[252] informații de prescriere FDA,[253] și AZCERT.[547]

© ESC 2022

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Decizia de a utiliza terapie medicamentoasă sau intervențională (defibrilare și cardioversie, radioablație) trebuie să ia în calcul speranța de viață, calitatea vieții și riscurile asociate.

Cele mai multe aritmii ventriculare induse de terapia antineoplazică sunt legate de alungirea intervalului QTc și apariția torsadei de vârfuri. Factorii de risc pentru alungirea QTc și torsadă de vârfuri sunt enumerați în tabelul 8.

Limitele superioare pentru intervalul QTc la populația generală sunt 450 ms la bărbați și 460 ms la femei. Deși nu există o valoare cunoscută la care alungirea QTc cauzează torsadă de vârfuri, o valoare QTc ≥ 500 ms se asociază cu risc crescut de tosadă de vârfuri, deși această aritmie rareori apare și la valori mai mici ale QTc. Incidența alungirii QTc ≥ 500 ms și torsada de vârfuri este mică în cursul tratamentului antineoplazic, însă valori care necesită monitorizare (QTc ≥ 480 ms) se întâlnesc mai des (Tabel 9). Modificările QTc > 60ms față de valorile de bază nu afectează decizia terapeutică oncologică dacă QTc rămâne < 500 ms. Consultul cardiologic este indicat la pacienții cu valori bazale anormale ale intervalului QTc, la pacienții tratați cu medicamente care prelungesc intervalul QT, cei care dezvoltă noi simptome cardiovasculare (sincopă sau pre-sincopă, palpitații sau alungirea QTc cu bradicardie nou instalată, bloc atrioventricular de grad înalt) și la pacienții care se cunosc cu aritmii moștenite. Provocările pentru echipele cardio-oncologice sunt de a identifica pacienții susceptibili la a dezvolta aritmii ventriculare, de a determina dacă aritmia este direct cauzată de tratamentul anticanceros, de a individualiza strategia de tratament și de a optimiza monitorizarea clinică pe parcursul tratamentului.

Figura 32 arată algoritmul de management al alungirii intervalului QTc pe perioada tratamentului anticanceros. La pacienții cu cancer, formula Fridericia este recomandată și a arătat erori mai puține decât alte corecții precum Bazzett atât la frecvență cardiacă mare, cât și la frecvențe mici. La pacienții tratați cu medicamente care alungesc QTc, electroliții serici și alți factori de risc trebuie atent monitorizați și corectați, iar medicamentele concomitente care alungesc QTc trebuie evitate pe cât posibil. Pentru unele anticanceroase există recomandări specifice date de producător în ceea ce privește monitorizarea EKG pe parcursul tratamentului, ajustarea dozelor sau întreruperea terapiei în caz de alungirea intervalului QTc.

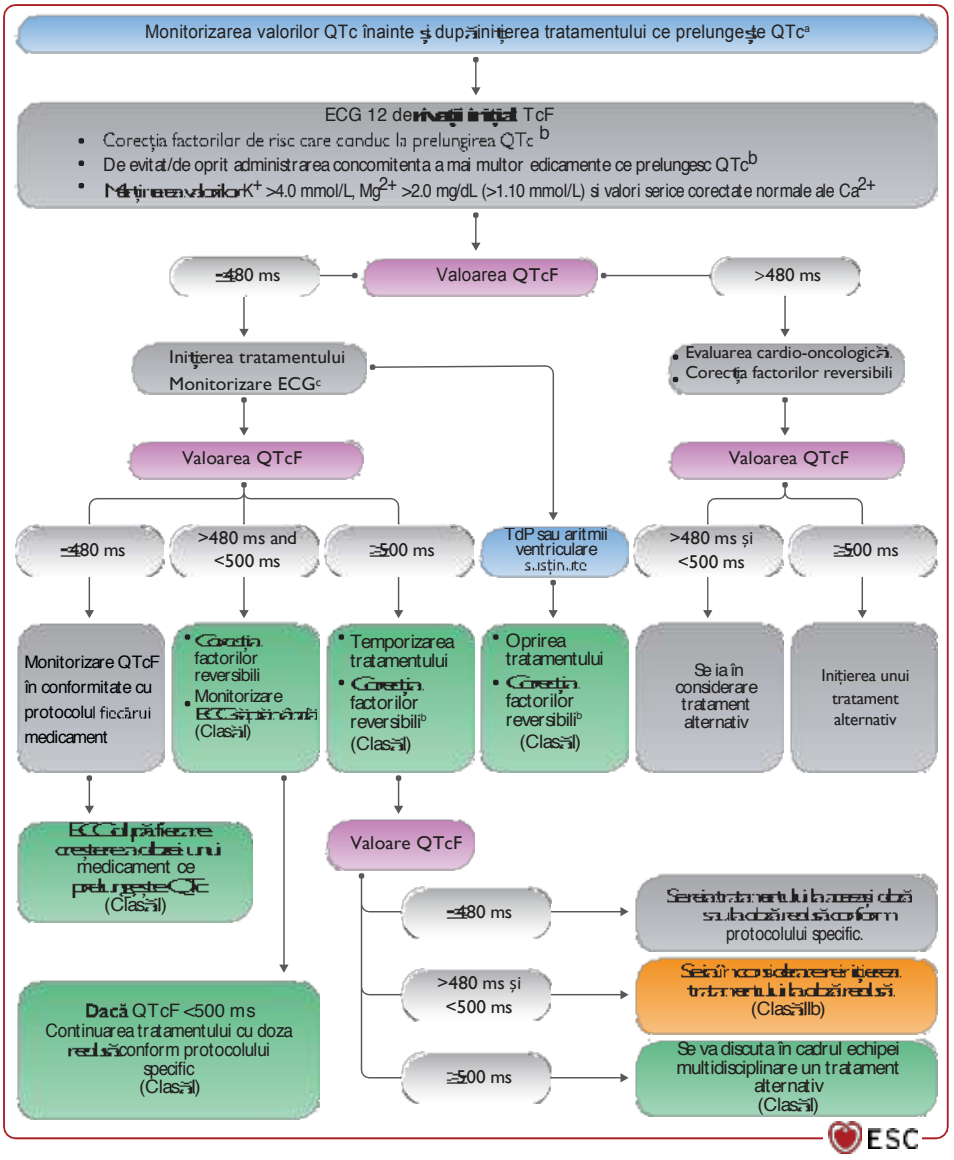

Figura 32 Monitorizarea corectă a intervalului QT înainte și în timpul tratamentului cu medicamente anticancer corectate care prelungesc intervalul QT. Ca2+, calciu; ECG, electrocardiogramă; K+, potasiu; MDT, echipa multidisciplinara; Mg2+, magneziu; QTc, interval QT corectat; QTcF, interval QT corectat folosind corecția Fridericia; TdP, Torsade de pointes; VA, aritmii ventriculare. Intervalul QT folosind corecția Fridericia (QTcF QT/3√RR) este recomandat la pacienții cu cancer. Limitele superioare de 99% din normal pentru valorile QTc în populația generală sunt 450 ms pentru bărbați și 460 ms pentru femei.[369] aTabelul 9. bTabelul 8 și https://www.crediblemeds.org. Monitorizarea cECG la momentul inițial, odată ce nivelurile de medicamente anticancer la starea de echilibru au fost atinse, după fiecare modificare a dozei sau orice întrerupere a tratamentului .2 săptămâni; lunar în primele 3 luni și apoi periodic în timpul tratamentului, în funcție de factorii de risc specifici pacientului și de tratamentul cancerului.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Provocările pentru echipele de cardio-oncologie sunt de a identifica pacienții mai susceptibili de a dezvolta AV, de a determina dacă AV se datorează direct CTR-CVT, și de individualizare a strategiei de tratament și optimizarea monitorizării clinice în timpul tratamentului.

Figura 32 prezintă algoritmul pentru gestionarea prelungirii intervalului QTc în timpul terapiei oncologice. La pacienții cu cancer, formula Fridericia este recomandată și a prezentat mai puține erori decât alte metode de corecție, cum ar fi Bazzett, atât la o frecvență cardiacă crescută, cât și la o frecvență cardiacă redusă.[44] La pacienții tratați cu medicamente care prelungesc intervalul QTc, electroliții serici și alți factori de risc trebuie monitorizați îndeaproape și corectați, iar medicamentele concomitente care prelungesc intervalul QT trebuie evitate, dacă este posibil.[4,22,45,369,543] Pentru anumite terapii oncologice, există recomandări specifice ale producătorului pentru monitorizarea ECG în timpul tratamentului, ajustări ale dozelor sau întreruperea terapiei în caz de prelungire a intervalului QTc.[548]

Deși nu există recomandări, pacienții oncologici cu interval QTc prelungit asociat cu bradicardie severă sau pauze sinusale pot beneficia de tratamentul cu izoprenalină pev sau stimulare temporară. În ciuda restricțiilor actuale, prognosticul îmbunătățit pentru multe afecțiuni maligne crește numărul de pacienți cu cancer care sunt candidați pentru defibrilator cardiac implantabil (ICD), în special atunci când speranța de viață este de >1 an (inclusiv pacienții care au avut un eveniment de tip moarte subită cardiacă resuscitată sau AV severă în urma administrării unui medicament ce prelungește QTc, fără alt tratament disponibil).

Tabelul de recomandări 32 — Recomandări pentru managementul intervalului QT lung corectat și aritmiilor ventriculare la pacienții care primesc terapie oncologică

Recommend[ri	Clasă[a]	Nivel[b]
Cum se gestionează prelungirea intervalului QTc la pacienții cu cancer		
Întreruperea terapiei oncologice care prelungește QTc este recomandată la pacienții care dezvoltă TdP sau tahiaritmii ventriculare susținute în timpul tratamentului.[549]	I	C
Întreruperea temporară a terapiei oncologice ce prelungește intervalul QTc este recomandată pacienților care dezvoltă QTcF asimptomatic ≥ 500 ms și ECG-ul trebuie repetat la fiecare 24 de ore până la rezoluția prelungirii QTcF.[549]	I	C
Retragerea imediată a oricărui medicament periculos și corectarea tulburărilor electrolitice și a altor factori de risc se recomandă pacienților cu cancer care dezvoltă QTcF ≥ 500 ms[349,442,546]	I	C
Se recomandă monitorizarea ECG săptămânală la pacienții asimptomatici cu cancer cu QTcF 480–500 ms care sunt tratați cu terapie oncologica ce prelungește QTc.[349,442,546]	I	C
Se recomandă un ECG cu 12 derivații după orice creștere a dozei de tratament oncologic care prelungește QTc[270,442,544]	I	C
Se recomandă o discuție multidisciplinară înainte de a reîncepe medicamentele care prelungesc QTc la pacienții care au dezvoltat o prelungire semnificativă a QTcF, pentru a discuta alternative de tratament oncologic.[4,22,259,349,442,546]	I	C
La pacienții care au prezentat o prelungire semnificativă a QTcF, repornirea medicamentului principal ce prelungește intervalul QTc poate fi considerată, în mod ideal la o doză redusă în concordanță cu recomandările fiecărui medicament.[45,259,349,442,546,549]	IIb	C
Monitorizare ECG săptămânală în primele 4-6 săptămâni și apoi lunar este recomandată la pacienții cu cancer după reînceperea terapiei oncologice ce prelungește intervalul QTc.[549]	I	C

Continued

ECG, electrocardiogram; QTc, corrected QT interval; QTcF, corrected QT interval using Fridericia correction; TdP, torsade de pointes.
[a]Class of recommendation.
[b]Level of evidence.
[c]See https://www.crediblemeds.org and Table 8.

6.4.3. Bradiaritmii

Boala de conducere AV poate fi cauzată de ICI în prezența sau absența miocarditei. Dacă intervalul PR crește (BAV grad I nou instalat) la pacienții tratați cu ICI, se recomandă monitorizarea ECG seriată. Dacă dezvoltă prelungirea PR la 0,300 ms, pacientul trebuie internat cu monitorizare ECG atentă și recomandarea de administrare de metilprednisolon i.v..[550]

IMiD (talidomidă, pomalidomidă)[285] și inhibitorii ALK (crizotinib, alectinib, brigatini[b] sau ceritini[b])[551] sunt asociați cu bradicardia sinusală. Monitorizarea Holter ECG este recomandată pentru a exclude pauzele sinusale semnificative la pacienții simptomatici. La pacienții asimptomatici cu funcție normală a VS, bradicardia sinusală este de obicei bine tolerată și tratamentul poate continua. Dacă pacienții sunt simptomatici (sincopă, pre-sincopă, toleranță redusă la efort din cauza incompetenței cronotropice), atunci se recomandă un studiu de retragere a terapiei oncologice pentru a confirma cauzalitatea simptomelor. O discuție într-o echipă multidisciplinară este necesară pentru a analiza riscurile/beneficiile terapiilor oncologice alternative vs. reînceperea terapiei oncologice principal responsabile la o doză mai mică, cu monitorizarea ritmului cardiac. În cazuri selectate, când nu este disponibilă nicio alternativă de tratament pentru cancer, este indicată stimularea cardiacă.

6.5. Hipertensiunea arterială

Hipertensiunea arterială la pacienții cu cancer poate fi cauzată de tratamentele oncologice (de exemplu, VEGFi, a doua și a treia generație BCR-ABL TKI, brigatinib, ibrutinib, fluoropirimidine, cisplatină, abirateronă, bicalutamidă, enzalutamidă), medicamente non-oncologice (de ex. costeroizi, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene) și alți factori, inclusiv stressul, durerea, consumul excesiv de alcool,afectarea renală, apneea de somn netratată, obezitatea și efortul fizic redus.[552] La toți pacienții cu cancer și cu hipertensiune arterială descoperită la o nouă evaluare, corectarea acestor alți factori este importantă înainte de a lua în considerare întreruperea tratamentului oncologic.

Hipertensiunea arterială netratată[344] este un factor de risc confirmat de IC în timpul tratamentului cu antracicline,[553] ibrutinib,[264] și VEGFi.[554] Având în vedere că multe dintre terapiile pentru cancer care provoacă hipertensiune

© ESC 2022

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

de asemenea provoacă și CTRCD, tratamentul hipertensiunii arteriale cu ACE-I sau ARB ca terapie de primă linie este recomandat pentru a reduce riscul de CTRCD. Terapie combinată cu un ACE-I sau un ARB și o dihidropiridină CCB este recomandată la pacienții cu cancer cu TA sistolică ≥ 160 mmHg și TA diastolică ≥ 100 mmHg datorită debutului mai rapid al controlului TA cu combinația de medicamente comparativ cu monoterapia ACE-I/ARB (Figurile 33 și 34).

Dacă este diagnosticată hipertensiune arterială severă (TA sistolică ≥ 180 mmHg sau TA diastolică ≥ 110 mmHg), riscul cardiovascular și patologia oncologică ar trebui evaluate de o echipă multidisciplinară și orice terapie pentru cancer asociată cu hipertensiunea arterială trebuie amânată sau temporar suspendată până când TA este controlată la valori de 160 mmHg (TA sistolică) și 100 mmHg (TA diastolică). Terapia oncologică principal responsabilă poate fi reluată odată ce TA este controlată, luând în considerare reducerea dozei.

La pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratamentul oncologic, spironolactona, nitrații orali sau transdermici și/sau hidralazina ar trebui luate în considerare. La pacienții oncologici cu dovezi de tonus simpatic ridicat, stress și/sau durere, inclusiv beta-blocantele ar trebui luate în considerare (carvedilolul sau nebivololul). Diureticele, de preferat spironolactona, poate fi luată în considerare la pacienții cu cancer cu hipertensiune arterială și dovezi de încărcare volemică, cu monitorizarea TA, electroliților și funcției renale.

Deciziile de a iniția tratamentul TA și obiectivele TA în timpul managementul hipertensiunii induse de tratament oncologic depind de contextul cancerului și prognosticul pacientului (Figura 34). Supraviețuitorii cancerului ar trebui să fie tratați conform Ghidului 2018 ESC/European Society of Hypertension (ESH).[138]

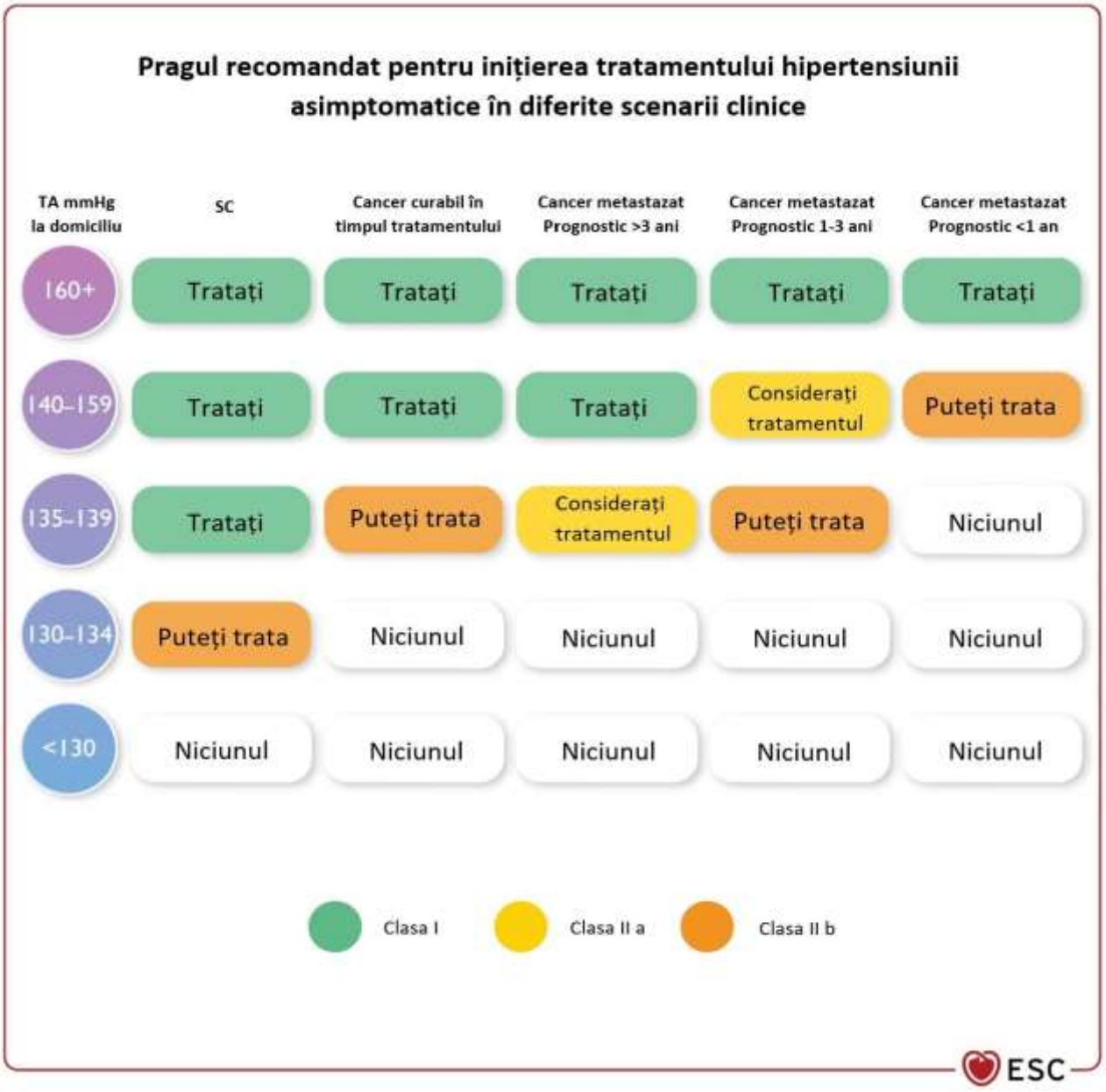

Figura 33 Pragul recomandat pentru tratamentul hipertensiunii asimptomatice în scenarii clinice diferite. TA, tensiune arterială, SC, supraviețuitorii

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

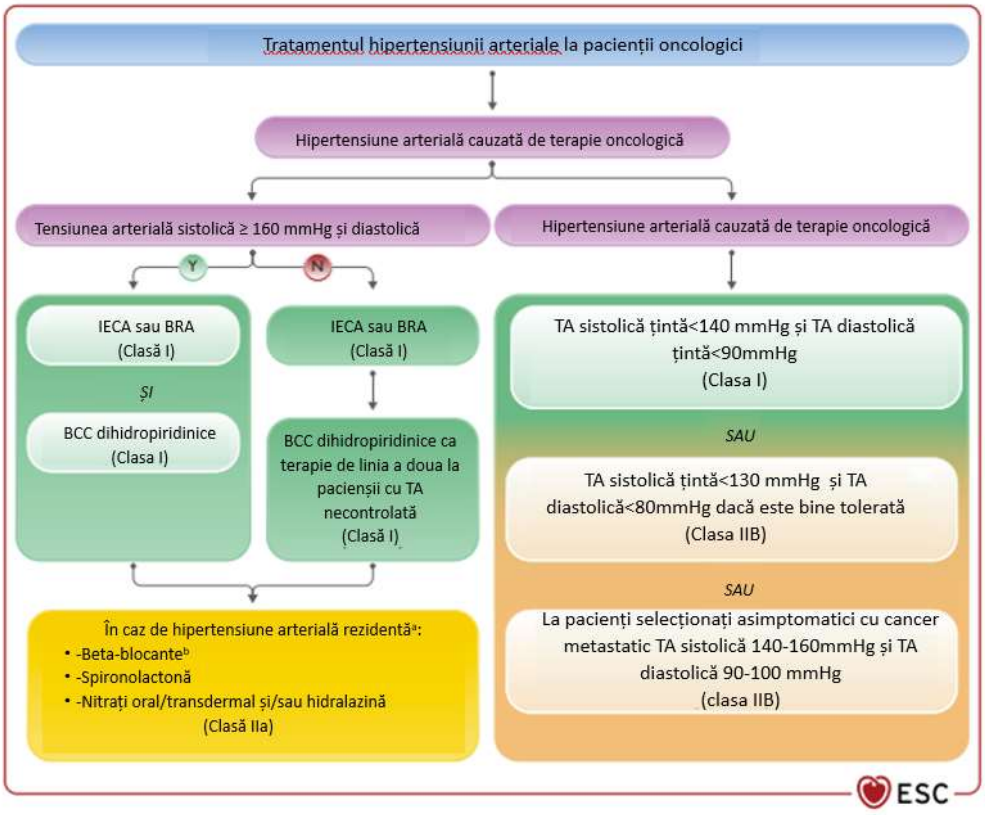

Figura 34 Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții oncologici. FiA-fibrilație atrială, IECA- inhibitor ai enzimei de conversie a angiotensinei, BRA-blocanți receptori ai angiotensinei, TA-tensiune arterială, BCC-blocante de canale de calciu, IC-insuficiență cardiacă, IM-infarct miocardic, N-Nu, VEGFi-inhibitor de factor de creștere al endoteliului vascular, D-DA. [a]Hipertensiune arterială rezistentă este definită ca TA necontrolată în ciuda unui tratament medical cu doze optime sau cel mai bine tolerate a trei sau mai multe medicamente inclusiv diuretic, și confirmată prin monitorizare în ambulatoriu și la domiciliu a TA. [b]Se iau în considerare beta-blocante (nebivolol sau carvedilol sunt preferate la pacienții în tratament cu VEGFi), la orice etapă de tratament, atunci când există o indicație specifică pentru utilizarea acestora, ex: C, angina, post-IM, FiA.

Recomandări Tabel 33 - Recomandări pentru managementul hipertensiunii arteriale la pacienții care urmează tratament oncologic

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Generale		
Tratamentul eficient al hipertensiunii arteriale induse de terapia oncologică pentru a preveni întreruperea terapiei oncologice și a complicațiilor CV este recomandat.	I	C
O TA țintă sistolică <140 mmHg și diastolică <90mmHg este recomandată pe parcursul terapiei oncologice.	I	C
O TA țintă sistolică <130 mmHg și diastolică <80mmHg ar putea fi luată în considerare pe parcursul terapiei oncologice, cu condiția ca tratamentul să fie bine tolerat.	IIb	C
La pacienți selecționați asimptomatici cu cancer metastatic, un prag terapeutic al TA sistolice de 140-160mmHg și TA diastolice 90-100 mmHg ar putea fi luat în considerare, cu condiția să existe o monitorizare continuă a TA.	IIb	C
Evalu area contribuției riscului asociat cancerului și riscului cardiovascular este recomandată în cazul în care tensiunea arterială sistolică este ≥180 mmHg sau tensiunea arterială diastolică este ≥110 mmHg, iar orice terapie oncologică asociată cu hipertensiune arterială ar trebui amânată sau temporar suspendată până când tensiunea arterială este controlată la valori <160 mmHg (sistolică) și <100 mmHg(diastolică).	I	C
Tratamentul hipertensiunii arteriale induse de terapia oncologică		
IECA sau BRA sunt medicamentele antihipertensive de primă linie recomandate pentru managementul TA la pacienții oncologici.[555-557]	I	B
BCC dihidropiridinice sunt recomandate ca medicamente antihipertensive de linia a doua pentru pacienții oncologici cu TA necontrolată.	I	C
Terapia combinată cu IECA sau BRA și BCC dihidropiridinice este recomandată la pacienții oncologici cu TA sistolica ≥ 160 mmHg și TA diastolică ≥ 100 mmHg.	I	C
Diltiazem și verapamil nu sunt recomandate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții oncologici datorită interacțiunii lor medicamentoase.[d]	III	C

IECA- inhibitor ai enzimei de conversie a angiotensinei, BRA-blocanți receptori ai angiotensinei, TA-tensiune arterială, BCC-blocante de canale de calciu, CV-cardiovascular.
[a]Clasa de recomandare
[b]Nivel de evidență.
[c]Dacă nu este contraindicat.
[d]La pacienții oncologici selecționați, care nu tolerează mai multe clase de medicamente antihipertensive, diltiazem și verapamil ar putea fi luate în considerare cu o monitorizare atentă a interacțiunilor medicamentoase.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

6.6. Tromboza și evenimentele trombembolice

Evenimentele tromboembolice care se dezvoltă în timpul cancerului și tratamentului acestuia cuprind atât TEV, cât și tromboembolismul arterial (TEA) și sunt denumite în mod colectiv ca tromboză asociată cancerului. Tromboza asociată cancerului este determinată de mediul protrombotic indus de cancer, proprietățile protrombotice ale anumitor terapii anticanceroase și adjuvante și de factori de risc legați de pacient, inclusiv demografa, predispoziția genetică și comorbiditățile513[513]

6.6.1. Trombembolismul venos

TEV, inclusiv tromboza venoasă profunda (TVP) și EP, este a doua cauză principală de deces la pacienții care asociază tumori maligne558. [558]

Cancerul conferă un risc de cinci ori mai mare de apariție a TEV, iar TEV asociat cancerului reprezintă 30% din totalitea cazurilor de TEV559,560. Riscul de TEV variază pe parcursul evoluției cancerului, cel mai mare risc apărând în perioada imediat următoare diagnosticării cancerului, în timpul spitalizării și a chimioterapiei și în momentul apariției bolii metastatice561,562. VTE neprovocat poate fi primul semn clinic al unei tumori maligne, urmat de o incidență de 5% a diagnosticarii de cancer în următoarele 12 luni.[563]

Factorii de risc pentru apariția TEV în cancer sunt sumarizați în Figura [35.564,565]

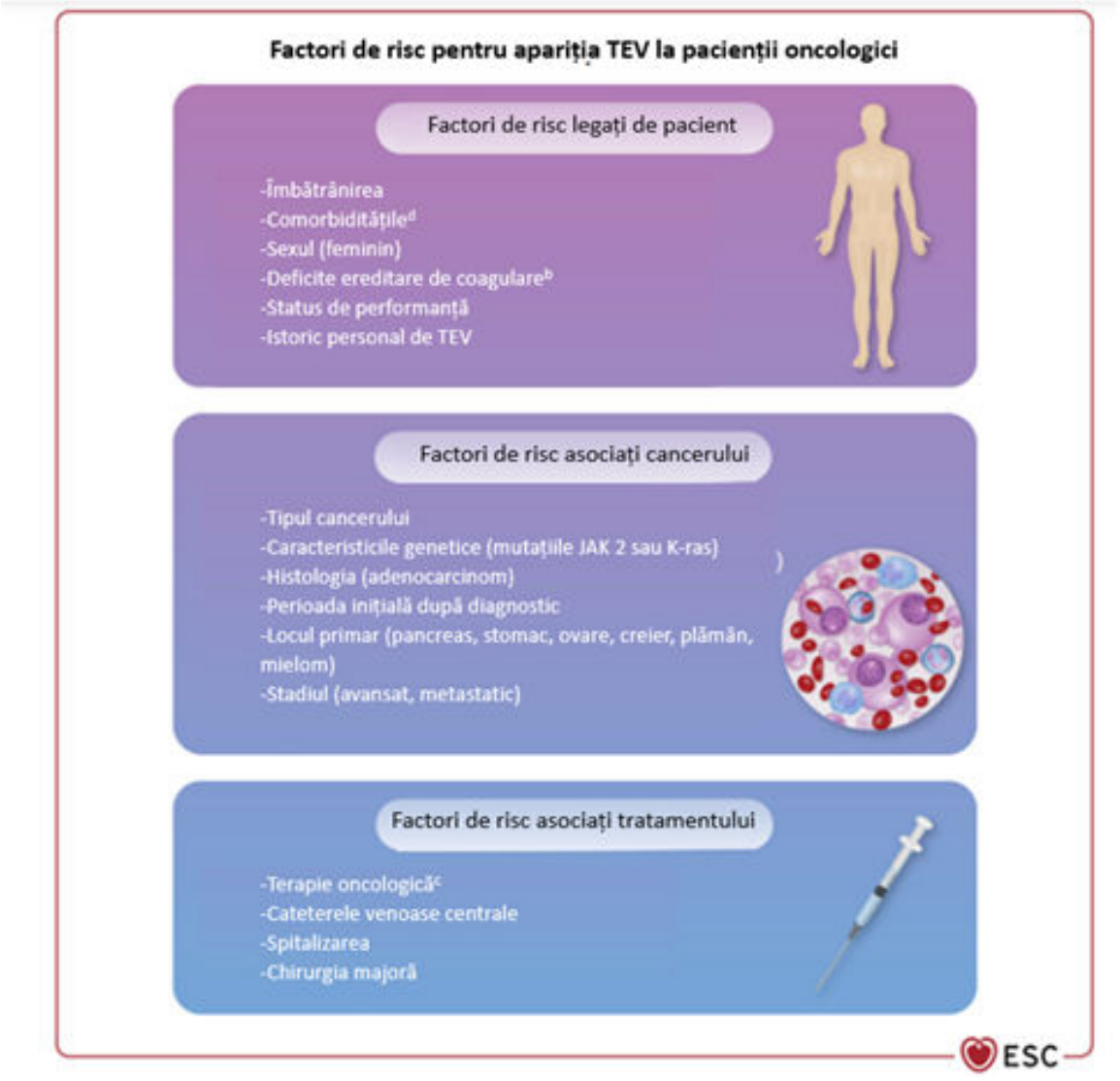

Figura 35 Factori de risc pentru apariția trombembolismului venos la pacienții oncologici. TEA-trombembolism arterial, IMC-indicele de masă corporală, ClCr-Clearnce al creatininei, ImiD-medicamente imunomodulatoare, IP-inhibitori de proteazom, TEV-trombembolism venos. aInfecția acută, boala cronică de rinichi (ClCr<45 mL/min), patologia pulmonară, obezitatea (IMV≥30 kg/m2), TEA. bFactor V Leiden, mutația genei protrombinei. cChimioterapia (carboplatină, ciclofosfamidă, antracicline, antimetabolice, irinotecan, taxani, tasonermin), agenți anti-angiogenici (bevacizumab, axitinib, lenvatinib, pazopanib, sorafenib, sunitib), ImiD (talidomidă, lenalidomidă), IP (carfilzomib), terapie hormonală, agenți de stimulare a eritropoiezei.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Pacienții cu simptome sau semne sugestive de TEV, precum edem unilateral al membrului inferior sau dispnee neexplicată, ar trebui examinați prin intermediul unei ultrasonografii venoase de membre inferioare sau CT cu substanță de contrast pentru TVP și angiografie CT pulmonară pentru EP, conform recomandărilor ghidului din 2019 al ESC pentru diagnosticul și managementul emboliei pulmonare acute[566] și al documentului celui de-al doilea Consens în ceea ce privește diagnosticul și managementul trombozei venoase profunde acute.[567]

6.6.2. Trombembolismul arterial

Cancerul prezintă un risc de două ori mai mare de apariție a TEA, inclusiv IM și accidentul vascular cerebral ischemic.[568] Riscul de apariție a TEA este mai mare la bărbați, o dată cu avansarea în vârstă și la pacienții cu cancer pulmonar sau renal. Patologiile asociate cu TEA în cancer includ accidentul vascular cerebral ischemic indus de FiA sau afectarea arterelor carotide indusă de RT, embolizarea de celule tumorale sau endocardita trombotică non-bacteriană, trombembolismul microcirculației periferice asociat cu coagularea intravasculară diseminată, embolia cerebrală paradoxală în cursul TEV, și tromboza de sinus cerebral. [569]

6.6.3. Tromboza intracardiacă

Apariția trombului intracardiac la pacienții cu tumori maligne poate rezulta din cazua proprietăților protrombotice ale cancerului și ale tratamentului acestuia și din utilizarea cateterelor venoase ventrale. Trombul este cea mai frecventă masă intracardiacă întâlnită și se poate dezvolta în oricare dintre cavitățile cordului. Trombii atriului drept sunt frecvent asociați cu un cateter venos a cărui linie venoasă a avansat într-un mod inadecvat în atriul drept. Trombii intraventriculari de obicei apar în contextul disfuncției cardiace asociate cu terapia oncologică CTRCD. Trombii de la nivelul AAS sunt cel mai frecvent asociați cu FiA, care poate fi de asemenea asociată cu prezența cancerului sau a tratamentului acestuia.

Pacienții cu embolie sistemică ar trebui examinați pentru originea cardiacă a trombului, inițial prin ETT și/sau ecocardiografie transesofagiană.[528]

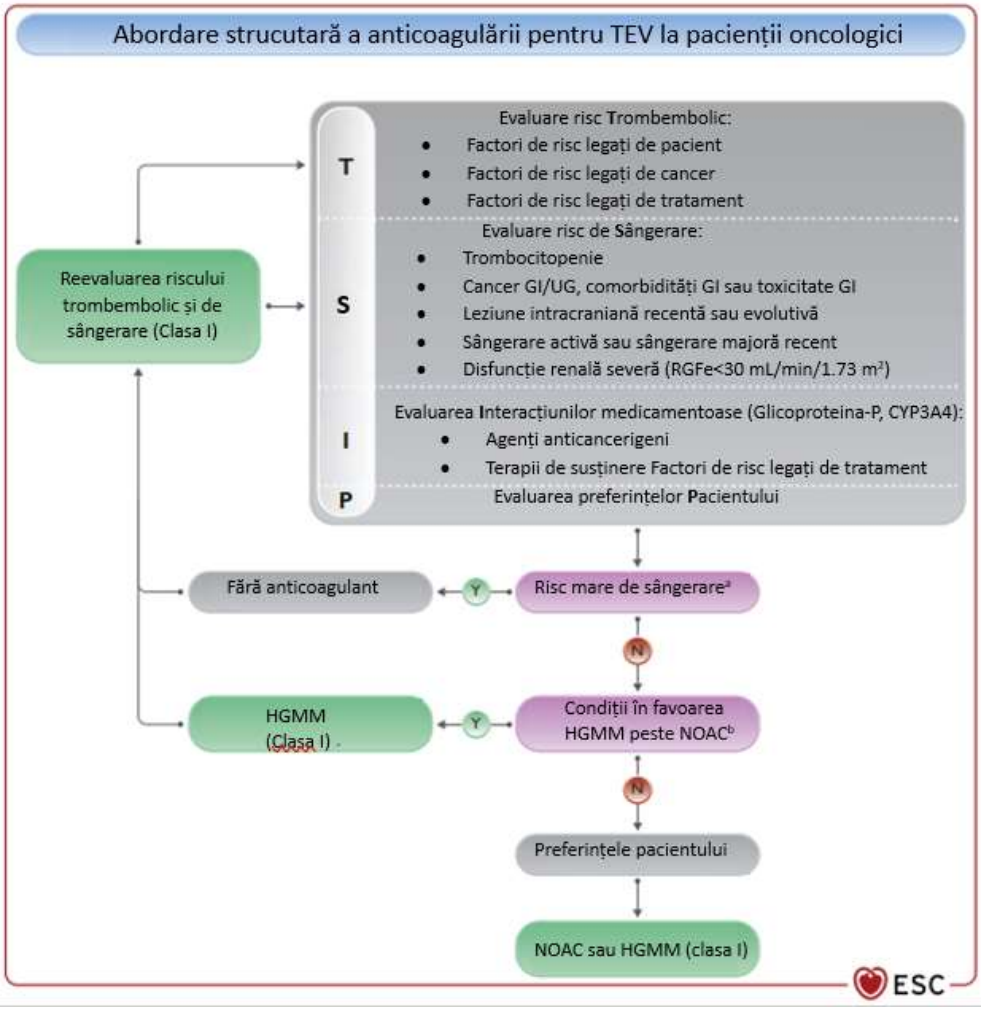

Figura 36 Abordarea strucurată a anticoagulării pentru trombembolism venos la pacienții cu cancer activ. ClCr-clearence al creatininei. RFGe-rata filtrării glomerulare estimată, GI-gastrointenstinal, GU-genitourinar, HGMM-heparină cu greutare moleculară mică, N-NU, NOAC-Anticoagulant oral non-vitamină K, TEV-trombembolism venos, Y-Da. [a]Risc foarte ridicat de sângerare: sângerare activă sau majoră recentă (<1 lună); leziuni intracraniane recente/evolutive; număr trombocite< 25000/μL. Conform Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază[529], sângerarea majoră este definită astfel: o scădere a nivelului de hemoglobină≥2 g/dL, transfuzia a mai mult de 2 unități de masă eritrocitară, sângerare fatală, sau sângerare într-o regiune critică (intracranian, intraspinal, intraocular, pericardic, intra-articular, intramuscular cu sindrom de compartiment, sau retroperitoneal). [b]**Condiții în favoarea utilizării HGMM**: cancer GI/UG neoperat; comorbidități sau toxicitate GI; disfuncție renală severă (ClCr<15 mL/mim); interacții medicamentoase majore cu NOAC, număr de trombocite<50 000/ μL.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Rezonanța magnetică cardiacă prezintă o sensibilitate și o specificitate mai mare decât ETT pentru depistarea trombilor intracardiaci, iar RMNc cu captare tardivă de gadoliniu cu timp de inversiune lung este considerat standarul de aur.[570,571]

6.6.4. Terapia anticoagulantă

Pacienții oncologici prezintă frecvent atât un risc trombotic crescut, cât și hemoragic asociat cu anumite localizări ale cancerului (ex. GI, intracranian), trombocitopenie și alte defecte de coagulare (secundar invaziei maduvei osoase, terapiei oncologice sau a cancerului în sine) și comorbidităților asociate (ex. Disfuncție renală sau hepatică, toxicitate GI). Mai mulți agenți antitumorali sunt caracterizați și prin interacțiuni medicamentoase cu anticoagulantele. Toți acești factori pot face anticoagularea în cazul cancerului destul de dificilă. O abordare propusă pentru terapia anticoagulantă în tromboza venoasă asociată cancerului, bazată pe acronimul TBIP (riscul tromboembolic, riscul de sângerare, interacțiunile medicamentoase, preferințele pacientului), este prezentată în Figura 36.[527]

6.6.4.1. *Tratamentul și prevenția secundară a* trombozei venoase

Mai multe RCT-uri de mari dimensiuni și meta-analize au arătat că HGMM reduc riscul de TEV recurentă cu 40% în comparație cu AVK, cu un risc similar de sângerare majoră.[572-576] Cu toate acestea, AVK sunt caracterizate de un efect anticoagulant imprevizibil și de un timp scăzut în intervalul terapeutic la pacienții cu tumori maligne din cauza multiplelor interacțiuni medicamentoase, a toxicității gastrointestinale, malnutriției și disfuncției hepatice.[577]

NOAC au fost evaluate ca alternative potențiale la HGMM pentru TEV asociat cancerului, pe baza RCT-urilor care au comparat edoxaban, rivaroxaban sau apixaban cu dalteparin.[578-583] Totalitatea dovezilor obținute prin aceste studii și meta-analizele ulterioare[584-586], arată că NOAC nu sunt inferioare față de dalteparin în reducerea riscului de recurență al TEV. Riscul de sângerare majoră a fost similar, deși NOAC au fost asociate cu un risc crescut de sângerare non-majoră clinic relevantă, în special la pacienții cu malignități luminale gastrointestinale și uro-genitale.[586] Ca rezultat, edoxaban, rivaroxaban și apixaban sunt recomandate pentru tratamentul TEV (TVP și EP) la pacienții cu cancer, fără niciunul dintre următorii factori de risc de sângerare: tumori maligne GI sau UG neoperate, istoric de sângerare recentă sau în decurs de 7 zile de la o intervenție chirurgicală majoră, trombocitopenie semnificativă (numărul de trombocite< 50.000 / µL), disfuncție renală severă (clearance-ul creatininei (CrCl<15 mL/min) sau comorbidități GI.[582,586] În plus, interacțiunile medicamentoase între NOAC, terapiile oncologice și alte tratamente concomitente ar trebui verificate.[587] Există, de asemenea, îngrijorări cu privire la NOAC la pacienții cu toxicitate GI, cum ar fi vărsături sau la cei care au suferit o gastrectomie sau o rezecție extinsă a intestinului, precum și la cei cu funcție renală grav afectată. Decizia în ceea ce privește alegerea anticoagulantului se va lua împreună cu pacient, luând în considerare preferințele informate ale ale acestuia.

TVP proximală sau EP descoperite în mod accidental ar trebui tratate în același mod ca TEV simptomatice, deoarece prezintă rate similare de recurență și mortalitate.[588]

Durata minimă a tratamentului anticoagulant este de 6 luni, iar o anticoagulare prelungită este sugerată de prezența unei tumori maligne active, a bolii metastatice sau a utilizării chimioterapiei. Studiile de cohortă au arătat că terapia prelungită cu HGMM dincolo de 6 luni și până la 12 luni este sigură pentru tratamentul TEV asociat cancerului.[589,590] Cu toate acestea, pacienții oncologici prezintă de asemenea un risc de sângerare ridicat în timpul tratamentului anticoagulant, iar o evaluare periodică a raportului risc/beneficiu ar trebui efectuată.

În cazul recidivei TEV sub tratament anticoagulant, pacientul ar trebui investigat pentru respectarea tratamentului, progresia sau recidiva cancerului, în timp ce o strategie diferită de anticoagulare ar trebui adoptată (de exemplu, înlocuirea NOAC cu HGMM). Managementul pacienților cu TEV și un număr de trombocite mai mic de 25.000/µL ar trebui individualizat cu ajutorul unei echipe interdisciplinare de specialiști.[299]

Durata anticoagulării la pacienții cu tromboză asociată implantării cateterului depinde dacă va fi îndepărtat acesta sau va rămâne in situ. Dacă este îndepărtat, tratamentul anticoagulant ar trebui continuat pentru minim 3 luni și până când rezoluția trombului este confirmată la o reevaluare cardiacă imagistică. Dacă va rămâne cateterul in situ, atunci anticoagularea terapeutică ar trebui continuată pe termen lung.

Recomandări Tabel 34 — Recomandări pentru managementul trombembolismului venos la pacienții care urmează tratament oncologic

Recomandari	Clasă[a]	Nivel[b]
Apixaban, edoxaban sau rivaroxaban[c] sunt recomandate pentru tratamentul TEV simptomatic sau descoperit incidental la pacienții cu cancer, dacă nu există contraindicație.[d,578–581,584,585]	I	A
HGMM sunt recomandate pentru tratamentul TEV simptomatic sau descoperit incidental la pacienții cu cancer și număr de trombocite >50000/µL..[298,299,578–581,584,585]	I	A
La pacienții cu cancer și număr de trombocite între 25 000 și 50000/µL, anticoagulare cu jumătate de doză de HGMM ar putea fi luată în considerare după o discuție multidisciplinară..[591]	IIb	C
Prelungirea tratamentului anticoagulant peste 6 luni ar trebui luată în considerare în cazuri selectate de pacienți cu [e]cancer activ, inclusiv prezența bolii metastatice. [589,590]	IIa	A
TEV asociată cateterului		
Durata tratamentului anticoagulant la pacienții cu cancer și TEV asociat cateterului este recomandată pentru o perioadă de cel puțin 3 luni și se poate prelungi în continuare dacă cateterul rămâne in situ.	I	C

ClCr, clearence al creatininei; GI, gastrointestinal; UG, urogenital; HGMM, heparine cu greutate moleculară mică; ULN, limita superioară a normalului; TEV, trombembalism venos.
[a] Clasă de recomandare
[b] Nivel de evidență
[c] Medicamentele sunt prezentate în ordine alfabetică.
[d] Risc ridicat de sângerare GI sau UG, probleme de absorbție GI, interacțiuni semnificative medicamentoase, disfuncție renală severă (CrCl < 15 mL/min), boală hepatică semnificativă (alaninaminotransferază/aspartataminotransferază > 2 × ULN) sau trombocitopenie semnificativă (număr de trombocite < 50.000/µL). În plus, pacienții cu tumori cerebrale primare sau metastaze cerebrale și leucemie acută au fost excluși din studiul fundamental cu apixaban.
[e] Pacienții care urmează tratament oncologic, pacienții diagnosticați cu cancer în ultimele 6 luni și pacienții cu boală avansată sau progresivă.

6.6.4.2. *Prevenția primară a tro*mbembolismului venos

Pacienții care sunt supuși unor intervenții chirurgicale au care sunt spitalizați sau aflați în repaus prelungit în pat necesită tromboprofilaxie cu anticoagulante în doze mici.[298,299,592-594] Studiul ENOXACAN II (Enoxaparină și Cancer)

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023
© ESC 2022

a arătat rezultate favorabile pentru tromboprofilaxia primară cu HGMM pe o perioadă de 4 săptămâni după intervențiile chirurgicale majore oncologice abdominale sau pelvine.[595] Pentru pacienții în regim ambulatoriu, riscul de TEV ar trebui determinat individual, iar scorurile propuse, cum ar fi scorul Khorana sau scorul COMPASS-CAT (prospective COmparison of Methods for thromboembolic risk assessment with clinical Perceptions and AwareneSS in real-life patients—Cancer Associated Thrombosis), pot fi utile.[596,597] Mai multe studii clinice și o meta-analiză au arătat că administrarea de HGMM a redus semnificativ incidența TEV simptomatic la pacienții în regim ambulatoriu cu cancer care urmau tratament de chimioterapie, cu un profil de siguranță acceptabil.[598-600] Două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo au evaluat rolul NOAC în prevenția primară a TEV la pacienții în regim ambulatoriu la risc crescut care primeau terapie sistemică pentru cancer (scorul Khorana ≥ 2).[601,602] Pe o perioadă de urmărire de 180 de zile, terapia cu apixaban (2,5 mg de două ori pe zi)[601] a dus la o rată semnificativ mai mică de TEV, deși rata episoadelor majore de sângerare a fost mai mare decât cu placebo. Tratamentul cu rivaroxaban (10 mg o dată pe zi) a dus la o incidență nesemnificativ mai mică a TEV sau a decesului datorat TEV, cu un risc scăzut de sângerare (fără diferențe semnificative față de placebo). Sunt necesare mai multe date privind utilizarea NOAC în acest context. Luarea în considerare a unei astfel de terapii trebuie însoțită de o discuție cu pacientul despre beneficiile și riscurile relative, prognosticul cancerului, costurile medicamentului și durata profilaxiei.

Recomandări Tabel 35 — Recomandări pentru profilaxia trombembolismului venos pe parcursul tratamentului oncologic

Recomandări	Clasă	Nivel[b]
Terapia prelungită cu HGMM pentru 4 săptămâni postoperator este recomandată pentru pacienții cu cancer care sunt supuși unei intervenții chirurgicale majore deschise sau laparoscopic abdominale sau pelvine, care asociază risc scăzut de sângerare și risc crescut de TEV.[c,298,299,595]	I	B
Tratamentul cu HGMM profilactic pentru prevenția primară a TEV este indicat la pacineții spitalizați cu cancer sau la cei cu repaus prelungit la pat sau mobilitate redusă în absența unei sângerări sau altei contraindicații.[298,299,592,594]	I	B
Pentru pacienții cu cancer în regim ambulatoriu la risc înalt de tromboză care urmează tratament sistemic[d], tromboprofilaxia primară cu NOAC (apixaban sau rivaroxaban) sau HGMM ar putea fi luată în considerare, atât timp cât nu există contraindicații semnificative[e].[298,593,594,601,602]	IIb	B
O discuție cu pacientul despre beneficiile și riscurile relative, prognosticul cancerului, costul medicamentului și durata tratamentului este recomandată anterior anticoagulării profilactice pentru prevenția primară a TEV.	I	C

© ESC 2022

HGMM, heparine cu greutate moleculară mică; NOAC, anticoagulante orale non-vitamină K antagonist; TEV, trombembolism venos.
a. Clasă de recomandare.
b. Nivel de evidență.
c. Mobilitate redusă, obezitate, istoric de TEV
d. Cancer pulmonar sau pancreatic avansat local sau metastatic sau scor Khorana≥2
e. Factori de risc pentru sângerare, interacțiuni semnificative medicamentoase, disfuncție renală severă.

6.7. Complicații hemoragice

Complicațiile hemoragice sunt mai frecvente la pacienții cu cancer comparativ cu cei fără această patologie. Acest aspect poate fi direct legat de tumora în sine sau indirect legat de slăbirea barierei mucoase indusă de chimioterapie sau radioterapie.[530]

6.7.1.Pacienții la risc înalt

Cancerele GI și UG sunt asociate cu un risc semnificativ mai mare de sângerare în comparație cu alte tumori solide.[603] Trombocitopenia și disfuncția plachetară din cauza tumorilor maligne hematologice sau supresiei măduvei osoase pot exacerba sângerarea. Alți factori de risc pentru sângerare includ vârsta înaintată, afectarea renală sau hepatică, boala metastatică, indicele de masă corporală scăzut și tratamentul cu ibrutinib, VEGFi, cetuximab sau bevacizumab.[578,603-605] Protecția gastrică cu utilizarea de rutină a inhibitorilor de pompă de protoni ar trebui luată în considerare la toți pacienții cu cancer sub tratament cu DAPT[606,607] sau anticoagulante.[530]

6.7.2. Terapia antiplachetară

Terapia antiplachetară, în particular DAPT, crește riscul de sângerare la pacienții oncologici.[477] După un SCA și/sau PCI, riscul de sângerare este de aproximativ 1,6 ori mai mare la pacienții cu cancer, comparativ cu pacienții fără această patologie.[477,605] Riscul este cel mai ridicat la cei diagnosticați cu cancer în ultimul an, în timp ce cancerele diagnosticate cu mai mult timp în urmă prezintă un risc adițional mai mic. Scorul PRECISE-DAPT (PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy) nu pare să prezică bine riscul de apariție a sângerărilor la pacienții cu cancer.[477] Pentru a reduce riscul de sângerare, durata și intensitatea DAPT ar trebui reduse,[477,607] iar tripla terapie evitată ori de câte ori este posibil. În același timp, DAPT - dacă este indicată -, nu trebuie să fie oprită fără un motiv întemeiat. Un recent consens al experților recomandă un prag redus pentru numărul de trombocite în cazul terapiilor CV, recomandând inițierea aspirinei pentru numărul de trombocite>10.000/μL și inițierea DAPT (cu aspirină și clopidogrel) pentru un număr al trombocitelor mai mare de 30.000/μL.[608] La pacienții cu numărul de trombocite <50.000/μL, se preferă clopidogrelul în loc de prasugrel sau ticagrelor, iar inhibitorii glicoproteinei IIb/IIIa ar trebui evitați.[608] Pentru a reduce sângerarea peri-operatorie, PCI ar trebui realizat preferabil prin abordul radial[484] și transfuzia profilactică de masă trombocitară poate fi luată în considerare pentru pacienții cu numărul de trombocite <20.000/μL.[609]

6.7.3. Managementul sângerării

Principiile elementare ale gestionării sângerării ar trebui urmate, cu controlul sursei de sângerare fiind realizat ori de câte ori este posibil. Transfuziile de masă trombocitară pentru trombocitopenie semnificativă și oprirea și antagonizarea anticoagulării în caz de sângerare amenințătoare de viață pot fi necesare, așa cum este cazul și în populația generală.[530,610] Agenții antifibrinolitici, cum ar fi acidul tranexamic sau acidul e-aminocaproic, pot fi luați în considerare. Pentru pacienții în tratament cu NOAC și care prezintă sângerare amenințătoare de viață[530] poate fi necesar suportul nespecific al hemostazei utilizând concentrate de factori de coagulare și agenți specifici de neutralizare. Factorul VII activat recombinat sau concentratele de complex de protrombină activată trebuie evitate la pacienții cu tromboză recentă.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

6.8. Boala arterială periferică

Există dovezi tot mai mari că terapia oncologică afectează vasele de sânge. O meta-analiză recentă a arătat o rigiditate arterială semnificativ crescută după tratamentul cu antracicline și non-antracicline.611 Sindromul vascular acral paraneoplazic a fost descris după inițierea tratamentului cu nivolumab, cu primele simptome apărute la 3 săptămâni după inițierea terapiei.612 Fenomenul Raynaud a fost asociat cu utilizarea bleomicinei, ciclofosfamidei, sărurilor de platină, alcaloizilor vinca și fluoropirimidinelor. 491Tratamentul obișnuit al sindromului Raynaud include măsuri non-farmacologice pentru a ajuta la prevenirea unui episod (evitarea factorilor provocatori, cum ar fi temperatura rece, medicamentele vasoconstrictoare) și un BCC dihidropiridinc cu acțiune prelungită (amlodipină, nifedipină cu eliberare modificată).

Tratamentul cu nilotinib sau ponatinib poate fi asociat cu un risc crescut de evenimente adverse vasculare, inclusiv rigiditate arterială și dezvoltarea bolii arteriale periferice.[494] Într-un subgrup de pacienți, aceste evenimente sunt severe sau chiar amenințătoare de viață.[613] Deși mecanismele exacte rămân necunoscute, se recomandă screeningul pentru boală arterială preexistentă și pentru factorii de risc vasculari, cum ar fi diabetul zaharat, la toți pacienții înainte și în timpul terapiei cu nilotinib sau ponatinib. Date combinate din trei studii clinice au arătat că boala ocluzivă arterială este legată de intensitatea dozei la pacienții tratați cu ponatinib[614], dar BAP nu a fost abordată separat. Dacă BAP apare într-un mod rapid progresiv cu TKI de generație a doua, ar putea fi recomandat să se treacă la un alt TKI cu risc mai mic (de exemplu, imatinib). Inhibitorii de agregare plachetară sau anticoagulantele și statinele ar trebui luate în considerare. Toți factorii de risc ar trebui corectați, deși nu exista dovezi care să susțină acest aspect.[615]

Recomandări Tabel 36 — Recomandări pentru managementul bolii arteriale periferice pe parcursul terapiei oncologice

Recomandare	Clasă[a]	Nivel[b]
La pacienții care dezvolta BAP nouă simptomatică, o abordare multidisciplinară în legătură cu decizia de a continua vs. Întrerupe tratamentul oncologic cauzator este recomandată.	I	C

BAP, boală arterială periferică; VEGFi, inhibitori ai factorului de creștere al endoteliului vascular.
[a]Clasă de recomandare
[b]Nivel de evidență
[c]VEGFi, nilotinib, ponitinib, săruri de platină etc.

6.9. Hipertensiunea pulmonară

Toate cele cinci grupe ale clasificării HP pot fi întâlnite la pacienții cu cancer. Mai multe citostatice pot cauza HP(hipertensiunea arterială pulmonară) de grup 1, inclusiv carfilzomib, bosutinib, dasatinib,[616] ponatinib, alfa interferon și agenții alchilanți (de exemplu, mitomicina C și ciclofosfamidă, care în mare parte cauzează boală veno-ocluzivă pulmonară).[617] HTP asociată cu disfuncția cordului stâng (grupul 2) este provocată de medicamentele care cauzează insuficiența cardiacă (de exemplu, antracidinele). HTP asociată cu afecțiunile pulmonare (grupul 3) este legată de medicamente și terapii care cauzează fibroză pulmonară (de exemplu, bleomicina, radiația toracică). Cea mai comună patologie vasculară pulmonară care complică cancerul este TEV, care poate cauza HTP tromboembolică cronică (grupul 4). De remarcat că o alta cauză importantă de apariție a HTP grup 4 este prezența unui cateter venos central, aspect care complică managementul cancerului.

Alte cauze de apariție a HP grup 4 din cauza obstrucției arterei pulmonare includ angiosarcomul și alte tumori maligne (ex, carcinom renal, carcinon uterin, tumori testiculare germinale).[618]

HP cu mecanisme neclare și/sau multifactoriale (grupul 5) include mai multe afecțiuni care pot fi complicate de implicarea vasculară pulmonară complexă și uneori suprapusă. HTP tumorală include microembolizarea pulmonară tumorală și microangiopatia trombotică tumorală pulmonară.[619]Au fost descrise multiple cauze ale HTP la pacienții cu tulburări mieloproliferative cronice. În leucemia mieloidă cronică, mărirea în dimensiuni a splinei și anemia pot duce la apariția unui sindromul hiperkinetic. În policitemia vera și trombocitemia esențială, există un risc crescut de TEV și HTP tromboembolică cronică. În plus, formarea unui cheag de sânge la nivelul venelelor hepatice poate duce la dezvoltarea sindromului Budd-Chiari și ulterior la hipertensiune porto-pulmonară. Hematopoieza extramedulară pulmonară care complică mielofibroza idiopatică sau secundară poate contribui, de asemenea, la dispnee și apariția HTP.[620]

Simptomele întâlnite în HTP sunt nespecifice, cum ar fi dispneea și oboseala. În stadiile ulterioare, pot apărea simptome ale insuficienței cardiace drepte. Se recomandă efectuarea unui ECG și examinat pentru hipertrofia ventriculului drept, dar un ECG normal nu exclude HP. Ecocardiografia este prima opțiune pentru evaluarea probabilității apariției HP la pacienții care dezvoltă simptome și/sau semne sugestive de HP în timpul tratamentului oncologic. Când velocitatea maximă a jetului regurgitării tricuspidiene (RT) este ≤2,8 m/s (echivalent cu o presiune arterială sistolică estimată [PAPs] ≤35 mmHg) și nu sunt prezente alte semne sugestive de HP, probabilitatea de HTP este scăzută. În absența unui jet de regurgitare tricuspidiană, alte semne din ecocardiografie pot crește suspiciunea de HTP (de exemplu, raportul dintre diametrul bazal VS/VD> 1, timpul de accelerare la nivelul tractului de ejecție al VD<105 ms, diametrul venei cave inferioare>21 mm cu colaps inspirator redus).[620] Se recomandă efectuarea unei ecocardiografii de bază la pacienții care primesc tratament oncologic care poate cauza HTP; cu toate acestea, cateterizarea cordului drept este necesară pentru diagnosticul definitiv al HTP și pentru a susține deciziile de tratament pentru HTP. În studiul DASISION (Studiul DASatinib vs. Imatinib la pacienții cu leucemie mieloidă cronică netratați anterior), 5% din pacienții randomizați să primească dasatinib au fost diagnosticați cu HTP, comparatib cu 0,4% dintre cei randomizați să primească imatinib.[621] În cazul pacienților care dezvoltă HTP, tratamentul cu dasatinib ar trebui întrerupt și ar trebui folosit un alt TKI.[616]

Recomandarea generală pentru managementul HP la pacienții oncologici ar trebui să se bazeze pe Ghidurile ESC / European Respiratory Society (ERS) pentru diagnosticul și tratamentul hipertensiunii pulmonare din 2022.[620] Este recomandată îndrumarea către un centru de HTP pentru management multidisciplinar în colaborare cu echipa oncologică. În cazul pacienților cu LMC în tratament cu medicamente care determină hipertensiune arterială pulmonară indusă de HTP, se recomandă întreruperea terapiei suspectate ca fiind cauzatoare atunci când o probabilitate ridicată de apariție a HTP (V maximă RT>3,4 m /s, echivalent unui PAPs estimat de ≥50 mmHg) până când diagnosticul este confirmat sau exclus prin cateterism cardiac drept. În cazul pacienților cu LMC tratați cu dasatinib, se recomandă un alt BCR-ABL TKI în cazul în care dezvoltă HTAP simptomatică sau o creștere asimptomatică a V maximă RT>3,4 m / s. Reducerea dozei de dasatinib și monitorizarea atentă a V maximă RT prin intermediul unei ETT la fiecare 4 săptămâni ar trebui să fie luate în considerare la pacienții cu LMC care dezvoltă un nouă V maximă RT asimptomatică cuprins între 2,9 și 3,4 m / s.[620] Dacă V maximă RT rămâne normal sau ușor crescut la monitorizarea seriată, atunci dasatinib se poate continua, cu o monitorizare ulterioară prin ETT la fiecare 3 luni.

© ESC 2022

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Dacă v max RTcontinuă sa crească, cateterizare cordului drept ar trebui efectuată, tratamentul cu dasatinib ar trebui oprit, iar medicamentele utilizate în HTAP ar trebui luate în considerare dacă HTAP este confirmată.

Recomandări Tabel 37 — Recomandări pentru managementul hipertensiunii pulmonare pe parcursul tratamentului oncologic

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Cateterismul cardiac drept și oprirea tratamentului cu dasitinib este recomandată la pacienții care prezintă simptome sau sunt asimptomatici dar prezintă o creștere a velocității maxime a jetului de regurgitare tricuspidiană ≥3.4 m/s.	I	C
Reducerea dozei de dasatinib și monitorizarea atentă a V maximă RT ecocardiografic ar trebui luată în considerare la pacienții asimptomatici care dezvoltă de novo v maximă RT între 2.9 și 3.4 m/s	IIa	C
La pacienții cu HTAP[c] indusă de dasitinib confirmată sau pacienții asimptomatici cu v max RT>3.4 m/s, o alternativă a inhibitorului de BCR-ABL este recomandată după ce v max RT revine la valori <2.8	I	C

© ESC 2022

BCL-ABL,breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus; HTAP, hipertensiune arterială pulmonară; VRT-velocitatea regurgitare tricuspidiană
[a]Clasă de recomandare
[b]Nivel de evidență
[c]Diagnosticul definitiv al HTAP necesită cateterism cardiac drept

6.10. Patologia pericardului

Pericardita și efuziunea pericardică pot fi legate de o gamă largă de tratamente oncologice, inclusiv radioterapie toracică, citostatice (antracicline, bleomicină, ciclofosfamidă, citarabină), terapii țintite (toți acizii trans-retinoic, trioxid de arsenic, dasatinib) și imunoterapie (interleukina-2, interferon-αICI). O combinație de terapii poate avea un efect sinergic asupra pericardului. Aceste complicații induse de tratament trebuie diferențiate de progresia cancerului (invazia locală, implicarea metastatică sau obstrucția drenajului limfatic mediastinal) și de cauzele nelegate de cancer, cum ar fi infecțiile, în special la pacienții imunocompromiși.[622] O anamneză atentă și examinarea clinică ajută la determinarea cauzei. ETT joacă un rol central în diagnostic și management. CT și RMN cardiac pot oferi informații suplimentare despre inflamația pericardului și caracterul constrictiv. Principiile pentru diagnostic și management trebuie să urmeze Ghidurile ESC din 2015 pentru diagnosticul și managementul bolilor pericardice,[444] dar există unele probleme specifice de luat în considerare la pacienții cu cancer.[482]

6.10.1. Pericardita

Diagnosticul de pericardită la pacienții oncologici urmează aceleași principii ca și în cazul celor pacienților care nu suferă de această patologie, dar simptomele pot fi atipice.[444] Pericardita acută cauzată de radiații a devenit rară datorită dozelor mai mici și tehnicilor de radioterapie îmbunătățite. Aceasta apare în decurs de zile până la săptămâni după tratament și de obicei se autolimitează, dar poate evolua către pericardită constrictivă mult mai târziu (Secțiunea 8.6). Pericardita cauzată de terapiile oncologice convenționale se remite de obicei prin tratament standar sau după discontinuarea tratamentului cauzator oncologic. [444]

Întreruperea tratamentului oncologic ar trebui discutată cu echipa multidisciplinară de cardio-oncologie. Tratamentul cu medicamente antiinflamatorii (de exemplu, ibuprofen) și colchicină, în absența contraindicațiilor, este recomandat deoarece reduce frecvența recidivelor care necesită intervenții repetate.[623] Doze scăzute până la moderate de steroizi sunt indicate numai în cazuri rezistente, cu excepția pericarditei asociate utilizări de inhibitori ai punctelor de control (ICI).[444]Pericardita asociată ICI are un timp mediu de debut de 30 de zile în studiile de supraveghere retrospectivă și este asociată cu un prognostic negativ în special în cazul existenței concomitent a miocarditei.[444,624]

La pacienții cu pericardită severă asociată ICI cu efuziune moderată sau severă, se recomandă întreruperea ICI și administrarea de steroizi în doză mare (metilprednisolon 1 mg/kg/zi) cu sau fără colchicină, precum și pericardiocenteză în caz de tamponadă cardiacă.[624,625] În cazul pericarditei refractare, ar trebui luate în considerare medicamentele imunosupresive. Pentru pericardita asociată cu ICI necomplicată, ICI ar putea fi continuat și se pot lua în considerare colchicina sau antiinflamatoarele nesteroidiene.[326,444] Pentru pacienții care necesită întreruperea ICI, reluarea ICI poate fi luată în considerare într-o discuție în cadrul echipei multidisciplinare după rezoluția bolii pericardice și sub monitorizare atentă.

6.10.2. Efuziunea pericardică

Efuziunile pericardice sunt adesea observate ca fiind descoperite incidental la pacienții cu cancer. Terapia oncologică este cauza unei efuziuni pericardice în mai puțin de 30% din cazuri, însă acest procent ar putea crește odată cu extinderea utilizării ICI în cancer. Efuziunile pericardice legate de tumorile malignitate, cauzate de invazia directă (pulmonară, esofagiană, mamară) sau metastatică (malignități hematologice, ovariene, melanom) sau prin obstrucția nodulilor limfatici sunt, în general, asociate cu un prognostic prost.

Prezentarea clinică depinde de dimensiunea lichidului pericardic și de viteza de acumulare a acestuia.[444] Efuziunile pericardice legate de tumorile maligne reprezintă mai mult de 30% din pacienții care prezintă tamponadă cardiacă și de obicei se dezvoltă încet, rezultând în efuziuni pericardice mai mari la momentul diagnosticului în comparație cu efuziunile pericardice non-maligne.[626] Managementul constă în determinarea cauzei și evaluarea impactului hemodinamic. Efuziunile de dimensiuni mici sau medii (>4 și <20 mm) pot fi monitorizate cu o reevaluare la 7-14 zile după diagnosticul inițial și la intervale de 4-6 săptămâni ulterior.[444,627] La pacienții instabili hemodinamic cu semne de tamponadă, pericardiocenteza percutanată imediată ghidată ecocardiografic este preferată față de pericardiotomia chirurgicală pentru a minimiza complicațiile potențiale.[628] La pacienții cu tamponadă cardiacă din cauza efuziunilor pericardice maligne, colchicina poate fi utilă pentru a îmbunătăți rezultatele clinice și a reduce riscul de reintervenție.[623] Drenarea unei efuziuni pericardice asocite ICI este rar necesară [629], iar corticoterapia ar trebui luată în considerare.[630] Instilarea intrapericardică a agenților citostatici/sclerozanți, colchicina,[623] și radioterapia pentru tumori sensibile la radiații pot reduce recurența efuziunii după drenaj. Crearea unei ferestre pleuropericardice sau pleuroperitoneale cu pericardiotomie cu balon sau intervenție chirurgicală ar trebui luată în considerare în cazul efuziunilor pericardice maligne recurente după pericardiocenteza de urgență.[444]

Efectuare chirurgicală a unei fereastre pericardice ar trebui luată în considerare dacă abordarea percutană nu este fezabilă și la pacienții stabili hemodinamic cu efuziune pericardica malignă mare (≥20 mm) sau care progresează rapid, anterior dezvoltării unei tamponade cardiace.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Recommendări Tabel 38 — Recomandări pentru managementul bolilor pericardice la pacienții care urmează tratament oncologic

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Generale		
Diagnosticul și managementul pericarditei acute la pacienți oncologici conform recomandărilor Ghidului ESC din 2015 de diagnostic și management al bolilor pericardice este recomandată și o colaborare multidisciplinară este necesară înaintea întreruperii tratamentului oncologic.[444]	I	C
Efectuarea chirurgicală a unei ferestre pericardice ar trebui luată în considerare dacă abordul percutan nu este fezabil sau în cazurile de efuziune pericardică malignă recurentă.	IIa	C
Instilarea intrapericadică a citostaticelor sau agenților sclerozanți ar putea fi luată în considerare pentru prevenția recurenței.	IIb	C
Diagnosticul și managementul pericarditei asociate cu ICI		
Imagistică CV multimodală (ecocardiografie, RMN cardiac ±CT), ECG și măsurarea biomarkerilor cardiaci este recomandată pentru confirmarea diagnosticului, evaluarea consecințelor hemodinamice ale bolii pericardice și pentru a exclude o miocardită.	I	C
Prednisolonul și colchicina sunt recomandate la pacienții cu pericardită asociata cu ICI.[326,624,625,630]	I	C
Întreruperea tratamentului cu ICI la pacienții diagnosticați cu pericardită asociată ICI și cu efuziune pericardică moderat-severă este recomandată.	I	C
O colaborare multidisciplinară este recomandată înainte de reintroducerea tratamentului cu ICI.	I	C

RMN, rezonanță magnetică nucleară; CT, computer tomograf; CV, cardiovascular; ECG, electrocardiogramă; ESC, Societatea Europeană de Cardiologie; ICI-inhibitor al punctelor de control.
[a] Clasă de recomandare
[b] Nivel de evidență

© ESC 2022

7. Evaluarea riscului cardiovascular la sfârșitul terapiei oncologice

7.1. Evaluarea cardiovasculară pe parcursul primului an după utilizarea unui tratament oncologic cardiotoxic

Evaluarea riscului cardiovascular la sfârșitul terapiei oncologice acoperă primele 12 luni după ultimul tratament oncologic care prezintă efect cardiotoxic. Aceste recomandări sunt indicate atunci când terapia oncologică cardiotoxică a fost terminată cu succes, cu un prognostic pe termen lung bun. Aceste recomandări nu sunt indicate atunci când terapia pentru cancer este întreruptă din cauza progresiei cancerului, prognosticul este nefavorabil sau când este indicată îngrijirea paleativă pentru sfârșitul vieții. Anumiți pacienți oncologici selectați vor continua pe termen lung terapia oncologică, ex.femeile care prezintă cancer mamar invaziv precoce cu receptor de estrogen pozitiv.

În acest exemplu, evaluarea riscului la sfârșitul terapiei oncologice prezintă ca reper ultima doză de antraciclină sau trastuzumab. Pacienții la risc crescut pot fi identificați la finalizarea terapiilor oncologice cardiotoxice prin manifestările lor clinice, istoricul de toxicitate cardiovasculară asociată terapiei oncologice (CTR-CVT) în timpul tratamentului și prin biomarkeri cardiaci crescuți și/sau imagistică CV anormală la control.[53,54,92] Biomarkerii serici cardiaci (NP și cTn) sunt utili datorită valorii lor predictive negative ridicate pentru evenimente CV viitoare.[197,631] Într-un studiu prospectiv care a inclus 2625 de pacienți adulți cu cancer care a evaluat FEVS după chimioterapia bazată pe antracicline, incidența globală a disfuncției cardiace asociate cu terapia oncologică (CTRCD) a fost de 9%; 98% dintre cazuri au putut fi detectate în decurs de 12 luni după chimioterapie, iar timpul mediu de la chimioterapie la detectarea CTRCD a fost de 3,5 luni (interval intercuartil 3-6 luni).[208] Răspunsul la tratamentul cu IECA a scăzut când intervalul dintre sfârșitul chimioterapiei și detectarea CTRCD s-a prelungit; recuperarea completă a FEVS nu a fost observată la pacienții la care tratamentul a fost întârziat cu peste 6 luni.[425]

Măsurarea nivelului de cTn după finalizarea chimioterapiei cu antracicline în cadrul evaluării de sfârșit de tratament ar trebui luată în considerare. Creșterea nivelului de cTnI după chimioterapia cu antracicline identifică pacienții cu risc de disfuncție cardiacă pe viitor, care vor beneficia apoi de protecție cardiovasculară. Educarea pacienților cu cancer cu privire la riscul lor potențial crescut de a dezvolta afecțiuni cardiovasculare și încurajarea alegerilor unui stil de viață sănătos adecvat sunt recomandate. De asemenea, pacienții supraviețuitori ai cancerului (SC) ar trebui să fie sfătuiți să raporteze imediat semnele și simptomele precoce ale posibilelor afecțiuni cardiovasculare și să informeze echipele medicale cu privire la terapiile oncologice anterioare cardiotoxice. Factorii de risc cardiovascular, inclusiv hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și dislipidemia, se corelează cu probabilitatea de evenimente cardiovasculare viitoare la SC și ar trebui să fie bine controlați după finalizarea terapiei oncologice.[31,632,623]

7.2. Care pacient supraviețuitor al cancerului necesită monitorizare cardiovasculară în primul an dupa tratamentul oncologic?

Evaluarea riscului la sfârșitul tratamentului identifică ideal pacienții SC cu risc crescut care necesită supraveghere cardiovasculară pe termen lung, pe baza următoarelor criterii (Tabelul 10):

(1) Risc inițial ridicat sau foarte ridicat pe baza scorului de evaluare a riscului HFA-ICOS[12] (Secțiunea 4).
(2) Terapie oncologică cardiotoxică cu un risc ridicat de complicații CV pe termen lung[7,21] (Secțiunea 8).
(3) CTR-CVT moderată sau severă diagnosticată în timpul tratamentului oncologic (Tabelul 3).[68]
(4) Anomalii noi în funcția cardiacă evidențiate ecocardiografic, creșteri noi ale biomarkerilor serici cardiaci sau simptome noi CV detectate la evaluarea de la sfârșitul terapiei (la 3 sau 12 luni după tratament).

Momentul primei evaluări CV după tratamentul oncologic cardiotoxic depinde de riscul definit prin evaluarea CV inițială, tipul terapiei oncologice și dacă CTR-CVT a fost diagnosticată pe parcursul tratamentului.

La pacienții asimptomatici cu risc crescut (Tabelul 10), se recomandă ecocardiografia și dozarea biomarkerilor serici cardiaci la 3 și 12 luni după finalizarea tratamentului

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Tabelul 10 Factori de risc pentru viitoarele boli cardiovasculare la sfârșitul terapiei oncologice

Condiții cu risc ridicat
Risc de toxicitate CV inițial ridicat și foarte ridicat, bazat pe evaluarea HFA-ICOS
Tratamentul specific anticancer s-a dovedit a avea un risc ridicat de complicații CV pe termen lung[a] Doxorubicina[b] ≥ 250 mg/m^2 RT > 15 Gy MHD[c] Atât doxorubicina ≥ 100 mg/m^2, cât și RT 5–15 Gy MHD[d] Pacienții cu TCSHP cu risc ridicat[e]
TCV-LTC moderat sau sever în timpul tratamentului cancerului (în special DCLTC), miocardită asociată IPCI, aritmii cardiace sau toxicități vasculare severe (SCA, accident vascular cerebral, BVP)
Noi simptome CV sau noi anomalii asimptomatice ecocardiografice și/sau biomarkeri serici cardiaci la sfârșitul evaluării terapiei

© ESC 2022

SCA, sindroame coronariene acute; DCLTC, disfuncție cardiacă legată de terapia cancerului; TCV-LTC, toxicitate cardiovasculară legată de terapia cancerului; CV, cardiovascular; BCV, boala cardiovasculară; FRCV, factori de risc cardiovasculari; BGCG, boala grefă contra gazdă; Gy, Gray; HFA, Asociația pentru insuficiență cardiacă; TCSHP, transplantul de celule stem hematopoietice; IPCI, inhibitori ai punctelor de control imun; ICOS, Societatea Internațională de Cardio-Oncologie; DMC, doza medie cardiacă; BVP, boală vasculară periferică; RT, radioterapie.
[a]Se recomandă clasificarea riscului RT bazată pe DMC față de clasificarea bazată pe doza prescrisă, care poate să nu reflecte cu exactitate expunerea la radiații cardiace. În funcție de distribuția dozei și expunerea unor substructuri cardiace specifice (precum și a factorilor de risc clinici), echipa de tratament poate aprecia dacă pacientul aparține unei categorii de risc mai mare. În plus, un pacient poate fi considerat ca aparținând unei categorii de risc mai scăzut dacă doar o mică parte a inimii este expusă la o cantitate relativ ridicată de doză prescrisă (adică RT numai la sânul stâng sau la peretele toracic stâng).
[b]Sau echivalent cu doxorubicină.
[c]Sau RT ≥ 35 Gy prescrisă la un volum care implică inima dacă DMC nu este disponibilă.
[d]Sau RT 15–34 Gy prescrisă la un volum care implică inima dacă DMC nu este disponibilă.
[e]Pacienți cu TCSHP cu risc ridicat; TCSHP alogen; BCV preexistentă sau multiplii FRCV necontrolați; istoric de tratament al cancerului (radiații de câmp mediastinal sau de manta, agenți alchilanți, > 250 mg/m2 doxorubicină sau echivalent); scheme de condiționare (iradiere totală a corpului, agenți de alchilare); dezvoltarea BGCG

La pacienții asimptomatici cu risc moderat (în funcție de stratificarea riscului inițial de toxicitate CV), ecocardiografia și biomarkerii serici cardiaci trebuie luați în considerare în decurs de 12 luni de la finalizarea terapiei oncologice.[53,54,59,61,68,148,208] La pacienții asimptomatici cu risc scăzut (în funcție de stratificarea riscului inițial de toxicitate CV), ecocardiografia și biomarkerii serici cardiaci pot fi luați în considerare la 12 luni după terminarea terapiei oncologice.[634]

Toți pacienții care au început terapii CV (IECA/BRA/inhibitori ai receptorului de neprilizină, beta-blocante, antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi, inhibitori ai co-transportatorului sodiu-glucoză 2, medicamente antihipertensive, medicamente antiaritmice, terapii antiplachetare, statină) pentru orice TCV-LTC (în special DCLTC) ar trebui au o evaluați prin examen clinic, ECG, ecocardiografie și biomarkeri serici cardiaci (dacă disfuncția sistolică VS/IC reprezintă un potențial risc) la 3, 6 și 12 luni după terminarea tratamentului pentru cancer. O abordare bazată pe o echipă multidisciplinară a îngrijirilor paliative și de sfârșit de viață pentru pacienții cu cancer cu IC sau alt TCV-LTC ar trebui să se concentreze pe ameliorarea simptomelor conform recomandărilor generale ale Ghidurilor ESC.

7.3. Managementul disfuncției cardiace legate de terapia oncologică la evaluarea de la încheierea terapiei

În timpul acestei evaluări de la finalul tratamentului, o revizuire a medicamentelor cardioprotectoare inițiate în timpul terapiei pentru cancer pentru a trata DCLTC este recomandată (Figura 37). La pacienții selectați asimptomatici, cu DCLTC ușoară sau moderată care și-au revenit complet, cu ETE normală și biomarkeri serici cardiaci normali, un trial de oprire a medicației CV trebuie luat în considerare după discuția în cadrul echipei multidisciplinare. Aceasta este cel mai frecvent după DCLTC asimptomatică ușoară sau moderată secundară trastuzumabului, în special la tineri altfel sănătoși, supraviețuitori ai terapiei HER2+ BC fără expunere la antraciclină. Evaluare suplimentară a funcției cardiace cu ETE și biomarkeri sericl cardiaci se recomandă după retragerea medicației CV la pacienții cu DCLTC anterioară pentru a ne asigura că funcția cardiacă rămâne normală.

În general, se recomandă continuarea medicației CV pe termen lung la pacienții cu DCLTC simptomatică sau severă, asimptomatică moderată și severă din cauza ratei ridicate de IC recurentă. Tratamentul pe termen lung se recomandă si in SC cu DCLTC ușoare sau moderate care nu au reușit să-și recupereze funcția normală a VS până evaluarea de la sfârșitul terapiei (Figura 37).

7.4. Testul de efort cardiopulmonar și fitnessul cardiorespirator din cadrul evaluării de la sfârșitul terapiei

Afectarea FCR este un predictor puternic în urma tratamentului oncologic și o țintă de intervenție la SC. FCR scăzut este asociat cu o calitate slabă a vieții, morbiditate crescută, rezistență redusă la efort și un profil de risc cardiovascular crescut și este un predictor important pentru toate cauzele de mortalitate legată de BCV la SC.[119,120] Dovezi recente sugerează că riscul de mortalitate legată de BCV la SC scade cu 14% per 1 echivalent metabolic (3,5 mL O2/kg/min) de creștere a FCR.[120]

TECP poate fi luat în considerare pentru SC cu o capacitate de efort limitată, care pot avea beneficii substanțiale din reabilitarea cardiacă. Pacienții eligibili îi includ pe cei tratați cu doze mai mari de antraciclină și/sau RT la un volum care include inima, toxicitate CV mare la momentul inițial, pacienții care au dezvoltat DCLTC în timpul terapiei oncologice și pe cei identificați cu o nouă afectare a funcției VS la evaluarea de la sfârșitul terapiei.[11] TECP poate fi un instrument obiectiv în diagnosticarea capacității fizice scăzute și identificarea cauzelor CV cât și a celor non-CV.[635]

7.5. Rolul reabilitării cardiace

Exercițiile fizice sunt o terapie multidirecționată puternică care previne și tratează multiple mecanisme concurente ale TCV-LTC la SC, inclusiv afectarea FCR, leziuni CV[636] și a FRCV preexistenți și noi.[137] Prescrierea exercițiilor fizice facilitează realizarea unui plan terapeutic individualizat la nivelul de fitness al unei persoane și progresează sistematic pentru a optimiza adaptarea fiziologică.[637]

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

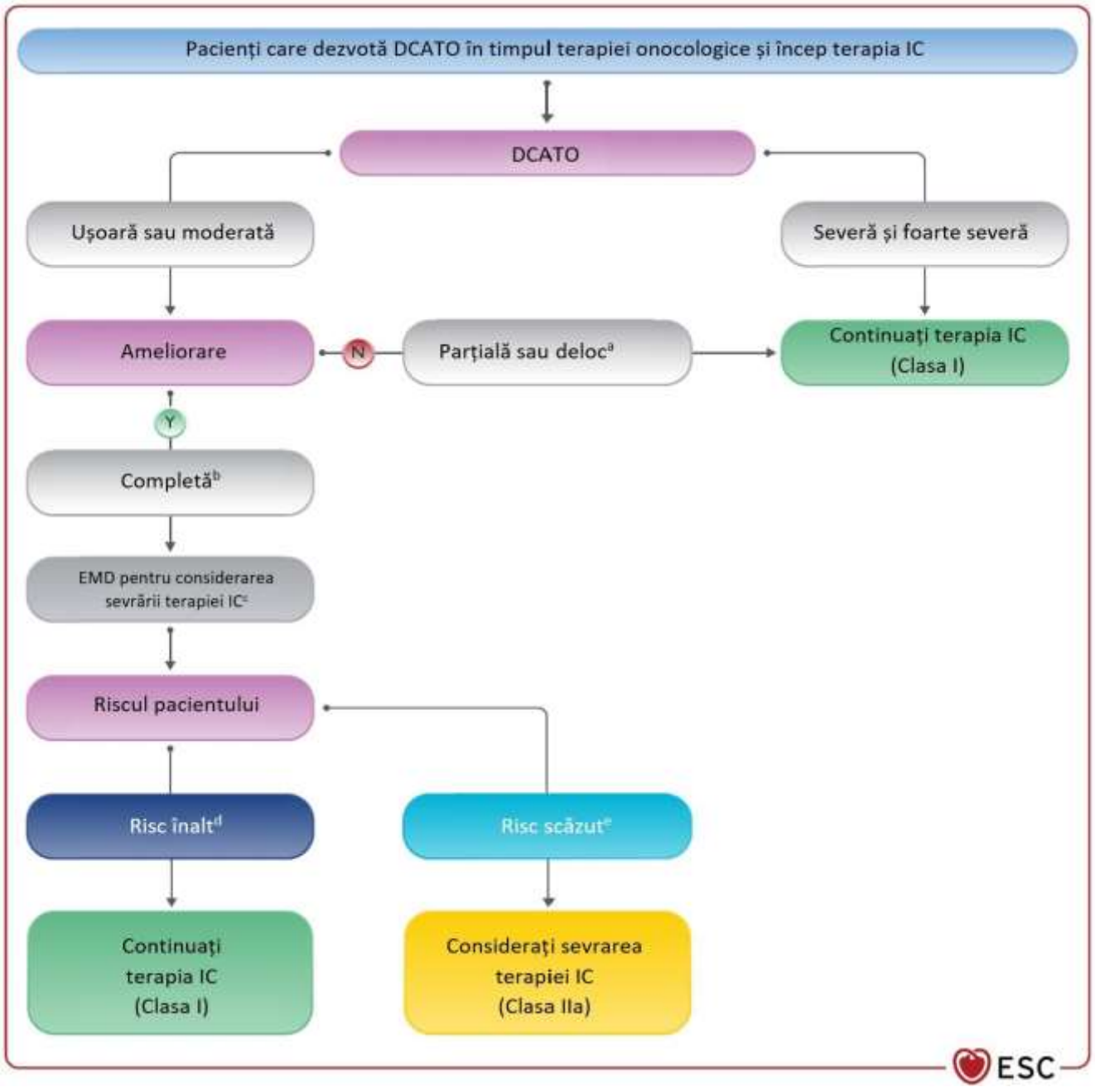

Figura 37 Managementul disfuncției cardiace date de terapia oncologică după încheierea tratamentului. DCLTC, disfuncție cardiacă legată de terapia cancerului; CV, cardiovascular; SLG ,strain longitudinal global; IC, insuficienta cardiaca; HFA, Asociația pentru insuficiență cardiacă; ICOS, Societatea Internațională de Cardio-Oncologie; VS, ventricul stâng; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; EMD, echipa multidisciplinara; N, nu; D, da. [a]**Recuperare parțială sau fără recuperare**: pacienți care nu îndeplinesc toate criteriile pentru recuperarea completă. [b]**Recuperare completă**: fără semne sau simptome de IC + FEVS > 50% + SLG în intervalul normal sau similar cu valoarea inițial măsurată + biomarkeri serici cardiaci în intervalul normal sau cu valori similare celor măsurate inițial. [c]Traiectoria DCLTC a fiecărui pacient este unică și dinamică, iar retragerea terapiei IC necesită ca echipa multidisciplinară să ia în considerare câteva puncte cheie care ajută la stratificarea pacienților în categorii cu risc scăzut sau ridicat. Punctele cheie de luat în considerare în **timpul unei discuții în cadrul echipei multidsciplinare sunt**: evaluarea riscului de toxicitate CV bazal HFA-ICOS, indicații preexistente de terapie CV, clasa de tratament oncologic ce provoacă DCLTC (general reversibil vs. general ireversibil), magnitudinea și durata DCLTC înainte de recuperare, intensitatea terapiei IC necesară pentru a recupera funcția VS, antecedente familiale de cardiomiopatie sau purtător cunoscut al genei cardiomiopatiei (vezi secțiunea 4.8). [d]Vezi tabelul 10. [e]**Caracteristicile pacientului cu risc scăzut**: risc inițial de toxicitate CV scăzut până la moderat (conform evaluării riscului HFA-ICOS), fără indicații preexistente pentru terapie CV, tratament oncologic asociat în general cu leziuni miocardice reversibile, DCLTC ușoară asimptomatică, recuperarea precoce a funcției cardiace (3-6 luni) sub terapie IC, fără antecedente familiale de cardiomiopatie.

Dovezile actuale demonstrează că terapia fizică supravegheată (inclusiv antrenamentul pe intervale de mare intensitate [HIIT]) este sigur și bine tolerat,[638] atenuează riscul TCV-LTC și îmbunătățește FCR.

În plus, HIIT reduce FRCV[460] și riscul CV[639] la pacienții cu cancer în perioada pre-, intra- și post-tratament. Beneficii legate de HIIT asupra FCR, răspunsului la activitatea fizică, oboseală,și calitatea vieții persistă luni după intervenție.[640,641] HIIT poate să nu fie fezabil la pacienții vârstnici și fragili.[642] Programele de reabilitare cardio-oncologică sunt în prezent în curs de dezvoltare.[11]

Recommendation Table 39 — Recommendations for end-of-cancer therapy cardiovascular risk assessment

Recommendations	Class[a]	Level[b]
Educating and supporting patients with cancer to make appropriate healthy lifestyle choices is recommended.[c]	I	C
Education is recommended for patients with cancer regarding recognition for early signs and symptoms of CVD.	I	C
CVRF assessment is recommended during the first year after cancer therapy[c,12,22,31,632,643] and thereafter according to the 2021 ESC Guidelines on CVD prevention in clinical practice.[19]	I	B
In asymptomatic high-risk patients,[d] echocardiography and cardiac serum biomarkers are recommended at 3 and 12 months after completion of cancer therapy.[53,54,59,61,68,148,208,425]	I	B
In asymptomatic moderate-risk patients,[e] echocardiography and cardiac serum biomarkers should be considered within 12 months after completion of cancer therapy.[53,54,59,61,68,148,208]	IIa	B
In asymptomatic low-risk patients,[e] echocardiography and cardiac serum biomarkers may be considered within 12 months after completion of cancer therapy.[634]	IIb	C
Cardiology referral[f] is recommended in patients with cancer with new cardiac symptoms or new asymptomatic abnormalities in echocardiography and/or cardiac serum biomarkers at the end of therapy assessment.[11]	I	C
In selected patients with exercise intolerance persisting at 12 months after cancer treatment and with normal resting echocardiogram and cardiac biomarkers, exercise stress echocardiography and/or CPET may be considered.	IIb	C
Targeted cardiac rehabilitation should be considered in CS with high CV risk.[638–640]	IIa	B
Long-term continuation of cardiac medication is recommended in patients who develop severe CTRCD during cancer therapy.	I	C
CV follow-up and treatment optimization is recommended in patients who developed TKI-mediated hypertension during cancer therapy.[644,645]	I	C
CV follow-up and treatment optimization is recommended in patients who developed vascular toxicities during cancer therapy.[10,237]	I	C
ECG follow-up is recommended in patients who developed QT lengthening or LQTS during cancer therapy.[646]	I	C

Continued

© ESC 2022

CPET, cardiopulmonary exercise testing; CS, cancer survivors; CTRCD, cancer therapy-related cardiac dysfunction; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; CVRF, cardiovascular risk factors; DM, diabetes mellitus; ECG, electrocardiogram; ESC, European Society of Cardiology; LQTS, long QT syndrome; TKI, tyrosine kinase inhibitors.

[a]Class of recommendation.

[b]Level of evidence.

[c]Including regulation of hypertension, DM, dyslipidaemia, smoking cessation, weight loss in case of obesity, and an adequate amount of exercise.

[d]High-risk patients: see Table 10.

[e]Moderate- or low-risk patients: according to CV toxicity baseline risk stratification.

[f]Cardio-oncology referral is recommended when available; alternatively, the patient should be referred to a cardiologist with expertise in managing CVD in patients with cancer.

8. Urmărirea pe termen lung și complicațiile cronice cardiovasculare ale supraviețuitorilor cancerului

8.1. Supraviețuitorii cancerului

8.1.1. Adulții supraviețuitori ai cancerului din copilărie și adolescență

Supraviețuirea copiilor și adolescenților cu cancer a crescut considerabil în ultimele decade, cu rate de supraviețuire la 5 ani peste 80% în prezent.[647] Totuși, efectele pe termen lung asupra sănătății în populația SC din copilărie și adolescență sunt un motiv important de îngrijorare.[648] CTR-CVT, ca o consecință a tratamentului cu antracicline, mitoxantronă și/sau radioterapiei toracice se poate manifesta ca CTRCD, dar totodată și ca boală valvulară, boală coronariană, aritmii, disfuncție automonă, boală pericardică și mortalitate CV prematură, în funcție de tipul tratamentului cardiotoxic.[643,649]

CTRCD este unul dintre cele mai importante efecte tardive întâlnite la supraviețuitorii cancerului din copilărie care au primit tratament cardiotoxic și acesta contribuie la atingerea unui nivel important al morbidității și mortalității nelegate de cancer în viața de adult.[650] Incidența cumulativă a CTRCD variază în funcție de criteriile de diagnostic aplicate și populația studiată, între 4,8% și 10,6% la vârsta de 40-45 de ani.[651] Radioterapia într-un câmp ce include cordul crește riscul de CTRCD și complicații valvulare, respectiv vasculare.[652]

Urmărirea SC din copilărie conform International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group este recomandată.[653] Aceasta include stratificarea riscului pe baza dozei cumulative totale de antracicline și DMC primite (Tabelul 11). Evaluarea anuală a factorilor de risc CV și educația pacienților în vederea promovării unui stil de viață sănătos este recomandată. Frecvența urmăririi prin ecografie transtoracică depinde de risc. Urmărirea la fiecare 5 ani ar trebui luată în considerare pentru supraviețuitorii adulți cu risc moderat și la fiecare 2 ani pentru cei cu risc înalt. O analiză retrospectivă recentă a arătat că evaluarea FEVS la > 5 ani după diagnosticarea cancerului îmbunătățește stratificarea riscului pe termen lung la SC pediatrici.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Tabelul 11 Categoriile de risc pentru adulții asimptomatici supraviețuitori ai cancerului din copilărie

Categorii de risc	Doza de RT (Gy DMC)	Doza cumulativă de doxorubicinăb (mg/m2)	Terapia combinată	
			Doza de RT (Gy DMC)	Doza cumulativă de doxorubicinăb (mg/m²)
Risc foarte înalt	>25c	≥400	>15c	≥100
Risc înalt	>15 to 25c	250–399	5–15d	≥100
Risc moderat	5–15d	100–249	<5e	≥100
Risc scăzut	<5e	<100	–	

© ESC 2022

Gy, Gray; DMC, doza medie cardiotoxică; RT, radioterapie.
[a]Încadrarea într-o categorie de risc superioară la RT bazat pe DMC se recomandă ținând cont de doza prescrisă, care ar putea să nu reflecte cu exactitate expunerea cardiacă la radiații. În funcție de distribuirea dozei și expunerea structurilor cardiace specifice (alături de factorii de risc clinici), echipa care asigură tratamentul ar putea încadra pacientul într-o clasă superioară de risc. Totodată, pacientul ar putea fi inclus într-o categorie de risc mai scăzută dacă doar o parte mică din inimă este expusă unei doze relativ crescute prescrise.
[b] Sau echivalent de doxorubicină.
[c] Sau RT prescrisă care expune cordul la un volum ≥ 35 Gy dacă DMC nu este disponibilă. În acest caz, informațiile limitate despre expunerea cardiacă nu permit distingerea între categoriile de risc înaltă și foarte înaltă.
[d]Sau RT prescrisă care expune cordul la un volum de 15-34 Gy dacă DMC nu este disponibilă.
[e] Sau RT prescrisă care expune cordul la un volum de < 15 Gy dacă DMC nu este disponibilă.

FEVS în intervalul 40-49% este asociată cu creșterea cu aproape 8% a riscului de a dezvolta FEVS < 40% la 10 ani, comparativ cu pacienții cu FEVS prezervată (≥ 50%).[654] Evaluarea pe parcursul întregii vieți este recomandată pentru cei cu risc înalt.[7]

Recomandări Tabelul 40 — Recomandări pentru urmărirea cardiovasculară la adulții asimptomatici care sunt supraviețuitori ai cancerului din copilările și adolescență

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Este recomandată educarea adulților care sunt SC din copilările și adolescență tratați cu antracicline, mitoxantronă și/sau RT cu includerea cordului, și a corpului medical privind riscul CV crescut.[655-657]	I	B
Screening anual a FRCV modificabili a adulților care sunt SC din copilările și adolescență tratați cu antracicline, mitoxantronă și/sau RT cu includerea cordului.	I	C
Evaluarea cardiovasculară[d] este recomandată la femeile SC din copilările și adolescență înainte de sarcină sau în primul trimestru.	I	C
Urmărirea ecocardiografică ar trebui să fie luată în considerare la fiecare 2 ani la adulții cu risc crescut care sunt SC din copilările și adolescență.[7]	IIa	B
Urmărirea ecocardiografică ar trebui să fie luată în considerare la fiecare 5 ani la adulții cu risc moderat care sunt SC din copilările și adolescență.[7,654]	IIa	B

© ESC 2022

TA, tensiune arterială; SC supraviețuitori ai cancerului; CV, cardiovascular; FRCV, factori de risc cardiovasculari; DZ, diabet zaharat; ECG, electrocardiogramă; HbA1c, hemoglobina glicozilată; RT, radioterapie; ETT, ecocardiografie transtoracică.
[a] Clasă de recomandare.
[b] Nivel de evidență.
[c] Obezitate, stil de viață sedentar, fumat de țigări, consum de alcool, dietă nesănătoasă, dislipidemie, hipertensiune, DZ.
[d] TA, lipide, glicemie à jeun, HbA1c, ECG și ETT.
[e] Vezi Tabelul 11.

8.1.2. Adulții supraviețuitori ai cancerului

Urmărirea pe termen lung a SC este un domeniu în plină dezvoltare. Mulți supraviețuitori vor experimenta câteva efecte pe termen lung ale cancerului sau tratamentului antineoplazic în cursul vieții, incluzând CTR-CVT. Pe lângă afectarea statusului de sănătate fizică și psihosocială, acestea ar putea să conducă de asemenea la reducerea speranței de viață și calității vieții. Aceste aspecte sunt relevante pentru anumite forme de cancer, atunci când riscul de BCV – în special CTRCD – depășește mortalitatea prin cancer.[658,659] Riscul de boală cardiacă fatală este crescut cu mai mult de două ori la supraviețuitorii cancerelor solide și limfomului, raportat la populația generală.[660-662]

Evaluarea riscului CV la finalul terapiei (*Secțiunea 7*) identifică SC care necesită urmărire cardiologică pe termen lung după primele 12 luni de la finalizarea tratamentului antineoplazic. SC asimptomatici cu anomalii noi sau persistente la evaluarea de la finalul tratamentului vor fi încadrați în grup de risc înalt de evenimente CV viitoare și vor necesita urmărire pe termen lung.

Tratamentul specific antineoplazic poartă cel mai înalt risc de toxicitate CV pe termen lung incluzând antraciclinele și RT cu un câmp care vizează cordul. Toxicitatea CV progresivă legată de RT se dezvoltă în mod tipic la 5-10 ani după inițierea tratamentului, și poate cauza BCI și IC, care apar cu o incidență de până la șase ori mai mare decât în populația generală. O mortalitate CV crescută raportat la populația generală a fost atribuită bolii cardiace indusă de RT la cei cu limfom Hodkin, limfom non-Hodkin, cancer de sân sau pulmonar.[663-665] Incidența și progresia complicațiilor CV induse de RT depinde de doza care ajunge la țesutul CV, de terapia concomitentă antineoplazică și de caracteristicile pacientului, cum BCV preexistentă, FRCV, vârstă.[389,400]

Complicațiile CV tardive sunt observate de asemenea la SC care necesită transplant de celule stem hematopoietice. Incidența IC crește până la 14,5% la femei la 15 ani după transplantul de celule stem hematopoietice. Factori de risc pentru BCV consecutiv transplantului de celule stem hematopoietice includ vârsta, doza de antracicline, RT toracelui, HTA, DZ și fumatul.[666]

Urmărirea pe termen lung, ținând cont de riscul de toxicitate CV (Tabelul 12), include educația pacientului și optimizarea FRCV. Evaluarea riscului CV anual este recomandată pentru toți adulții SC pentru optimizarea controlului FRCV, promovarea stilului de viață sănătos și evaluarea simptomelor. Aceasta se poate face în colaborare cu medicul de familie sau medicului specialist cardiolog cu expertiză în management-ul FRCV. SC la risc crescut sau foarte crescut de BCV pot fi împărțiți în cei la risc înalt precoce (în primii cinci ani de la finalizarea tratamentului antineoplazic) și cei la risc înalt tardiv (> 30 ani de la finalizarea tratamentului antineoplazic). Alegerea momentului oportun și frecvența altor teste complementare depinde de riscul de CTR-CVT (Figura 38).

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Tabelul 12 Categoriile de risc pentru adulții asimptomatici supraviețuitori ai cancerului

Categorii de risca	Caracteristici ale pacientului
Risc foarte înalt	-Risc de toxicitate CV foarte înalt pre-tratament -Doxorubicinăb ≥ 400 mg/m2 -RT > 25 Gy DCMc -RT > 15-25 Gy DCMc + doxorubicinăb ≥ 100 mg/m2
Risc înalt precoce (< 5 ani de la tratamentul oncologic)	- Risc de toxicitate CV înalt pre-tratament - CTRCD moderat-severă simptomatică sau asimptomatică în timpul tratamentului - Doxorubicinăb 250-399 mg/m2 - Transplant de celule stem hematopoietice cu risc înaltd
Risc înalt tardiv	- RT > 15-25 Gy DCMc - RT 5-15 Gy DCMe + doxorubicinăb ≥ 100 mg/m2 - Control slab al FRCV
Risc moderat	- Risc de toxicitate CV moderat pre-tratament - Doxorubicinăb 100-249 mg/m2 - RT 5-15 Gy DCMe - RT < 5 Gy DCMe + doxorubicinăb ≥ 100 mg/m2
Risc scăzut	- Risc de toxicitate CV scăzut pre-tratament și evaluarea CV în limite normale post-tratament - CTRCD ușoară în timpul tratamentului, recuperată post-tratament oncologic - RT < 5 Gy DCMf - Doxorubicinăb < 100 mg/m2

© ESC 2022

CTRCD, disfuncție cardiacă indusă de tratamentul antineoplazic; CV, cardiovascular; BCV, boală cardiovasculară; FRCV, factori de risc cardiovasculari; BCVG, boala graft vs. gazdă; Gy, gray; DCM, doză medie cardiacă; RT, radioterapie; Referințe:[379,399,400,673,674]

[a]Încadrarea într-o categorie de risc superioară la RT pe baza DCM este recomandată în funcție de doza prescrisă, care s-ar putea să nu reflecte exact expunerea la radiații cardiacă. Pe baza distribuției dozei și expunerii anumitor structuri (alături de FRCV) echipa de tratament poate considera că pacientul aparține unei categorii de risc superioară. În plus, aceștia pot considera că pacientul se încadrează într-o categorie inferioară dacă doar o mică parte din cord este expusă la o doză prescrisă relativ mare.

[b]Sau echivalent.

[c]Sau RT prescrisă ≥ 35 Gy cu includerea în câmp a cordului, dacă DCM nu este disponibilă. Notăm că în acest caz, informația limitată despre expunerea cardiacă nu permite să distingem între categoriile de risc înalt și foarte înalt.

[d]Pacienți cu transplant de celule stem hematopoietice cu risc înalt: transplant allogen, BCV preexistentă sau multiplii FRCV necontrolați, istoric de tratament oncologic (iradiere mediastinală sau de manta, agenți alkilanți, doxorubicină ≥ 250 mg/m² sau echivalenți), scheme de condiționare (iradiere a întregului corp, agenți alkilanți), apariția BCVG.

[e]Sau RT prescrisă 15-34 Gy cu includerea în câmp a cordului, dacă DCM nu este disponibilă.

[f]Sau RT prescrisă < 15 Gy cu includerea în câmp a cordului ,dacă DCM nu este disponibilă.

specialist in CV medicine with expertise in CVRF management. CSat high or very high risk of future CVD can be divided into those at high early risk (within 5 years of completing cancer therapy) and those at high late risk (≥ 30 years from completing treatment). The timing and frequency of other complementary tests depends upon the risk for CTR-CVT (Figure 38).

SC cu un risc înalt sau foarte înalt pretratament și pacienții cu funcție anormală a VS la finalul tratamentului au un risc înalt sau foarte înalt precoce, în special în primii doi ani.[61,667,668] Evaluarea CV anuală cu examen clinic, ECG și dozarea peptidelor natriuretice este recomandată la SC. ETT ar trebui luată în considerare la 1, 3 si 5 ani după tratamentul oncologic și ulterior la fiecare 5 ani la cei asimptomatici cu risc înalt sau foarte înalt.

La adulții SC cu risc de CRT-CVT înalt tardiv (exp. adulții tineri cu limfom Hodkin sau sarcoame care au primit doză cumulativă mare de antracicline sau pacienți tratați cu doze mari de radiații într-un câmp care implică cordul precum radioterapia de manta) există risc progresiv de CTRCD.[661,669] Evaluarea CV anuală cu examen clinic, ECG și dozarea peptidelor natriuretice este recomandată începând cu 5 ani post-tratament, dacă evaluarea după 12 luni de la finalul tratamentului oncologic este în parametrii normali. ETT ar trebui luată în considerare la fiecare 5 ani, la fel ca screening-ul non-invaziv pentru boală coronariană aterosclerotică (*Secțiunea 8.3*) și boală carotidiană (*Secțiunea 8.5*), conform protocoalelor locale.[670]

Efectele pe termen lung ale CRTCD cauzate de trastuzumab sau terapiile țintă antineoplazice (exp. ITK) la peste 10 ani sunt necunoscute. În prezent, nu este recomandări privind urmărirea pe parcursul vieții la acești SC decât dacă aceștia au altă indicație.

Evaluarea CV cu examen clinic, ECG, ETT și dozarea peptidelor natriuretice la fiecare 5 ani ar trebui luată în considerare la adulții SC asimptomatici cu risc moderat de CTR-CVT și evaluare CV în parametrii normali la finalul tratamentului.

Recomandări Tabelul 41 — Recomandări pentru urmărirea cardiovasculară la adulții asimptomatici care sunt supraviețuitori ai cancerului

Recomandări	Clasăa	Nivelb
Evaluarea riscului CV anual,c incluzând ECG și PN, și managementul FRCV este recomandată la SC tratați cu medicamente posibil cardiotoxice sau RT.[d,631-633,671,672]	I	B
Restratificarea riscului de toxicitate CVe este recoamdată la fiecare 5 ani post-tratament pe termen lung.	I	C
ETT la 1,3 si 5 ani după finalizarea tratamentului cardiotoxic și la fiecare 5 ani ulterior ar trebui luată în considerare la adulții SC asimptomatici cu risc înalt și foarte înalt.[f]	IIa	C
ETT ar trebui luată în considerare la adulții SC asimptomatici cu risc înalt tardiv[f] pornind de la 5 ani post-RT într-un volum care include cordul și ulterior la fiecare 5 ani.	IIa	C
ETT poate fi luată în considerare la fiecare 5 ani la adulții SC asimptomatici cu risc moderat.[f]	IIb	C
Screening non-invaziv pt. BCIg ar trebui luată în considerare la fiecare 5-10 ani la pacienții asimptomatici care primesc > 15 Gy DCM,d pornind de la 5 ani după RT.	IIa	C
Ecografia carotidiană ar trebui luată în considerare la fiecare 5 ani la pacienții asimptomatici cu istoric de RT cap/gât, pornind de la 5 ani post-tratament, la fiecare 5-10 ani.	IIa	C

Continued

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Ecografia de artere renale ar trebui luată în considerare la pacienții cu istoric de RT abdominală sau pelvină care prezintă disfuncție renală și/sau hipertensiune arterială.	IIa	C

© ESC 2022

BCI, boală coronariană ischemică; CT, computer tomografie; CTR-CVT, toxicitate cardiovasculară indusă de tratamentul antineoplazic; CV, cardiovascular; DCM, doza medie cardiacă; ECG, electrocardiogramă; FRCV, factori de risc cardiovasculari; HbA1c, hemoglobina glicozilată; PN, peptidele natriuretice; RMN, rezonanță magnetică nucleară; RT, radioterapie; SC, supraviețuitori ai cancerului; TA, tensiune arterială.
[a] Clasă de recomandare.
[b] Nivel de evidență.
[c] Evaluare clinică, TA, profil lipidic, HbA1c.
[d] Se recomandată încadrarea într-o categorie de risc superioară la RT bazată pe DCM și doza prescrisă (≥ 35 Gy la volum de expunere a cordului dacă DCM nu este disponibilă).
[e] Restratificarea include evaluarea FRCV noi sau preexistenți și BCV (incluzând CTR-CVT).
[f] Vezi Tabelul 12.
[g] Ecocardiografie de stres, CT cardiac, RMN de stres, CT cu emisie de foton unic de stres, conform protocoalelor locale.[234]

8.2. Disfuncție miocardică și insuficiență cardiacă

Tratamentul IC ar trebui să urmeze recomandările ghidului ESC 2021 pentru diagnosticul și tratamentul IC acute și cronice.[14] Tratamentul cu IECA/sartani și/sau beta-blocante este recomandat atât pentru SC simptomatici, cât și pentru asimptomatici, cu FEVS < 50% la evaluarea CV.[14,61,208,675] La SC cu CTRCD ușoară asimptomatică (FEVS > 50%, dar scădere nouă a GLS și/sau creștere a markerilor serici cardiaci), tratamentul cu IECA/sartani și/sau beta-blocante poate fi luat în considerare.

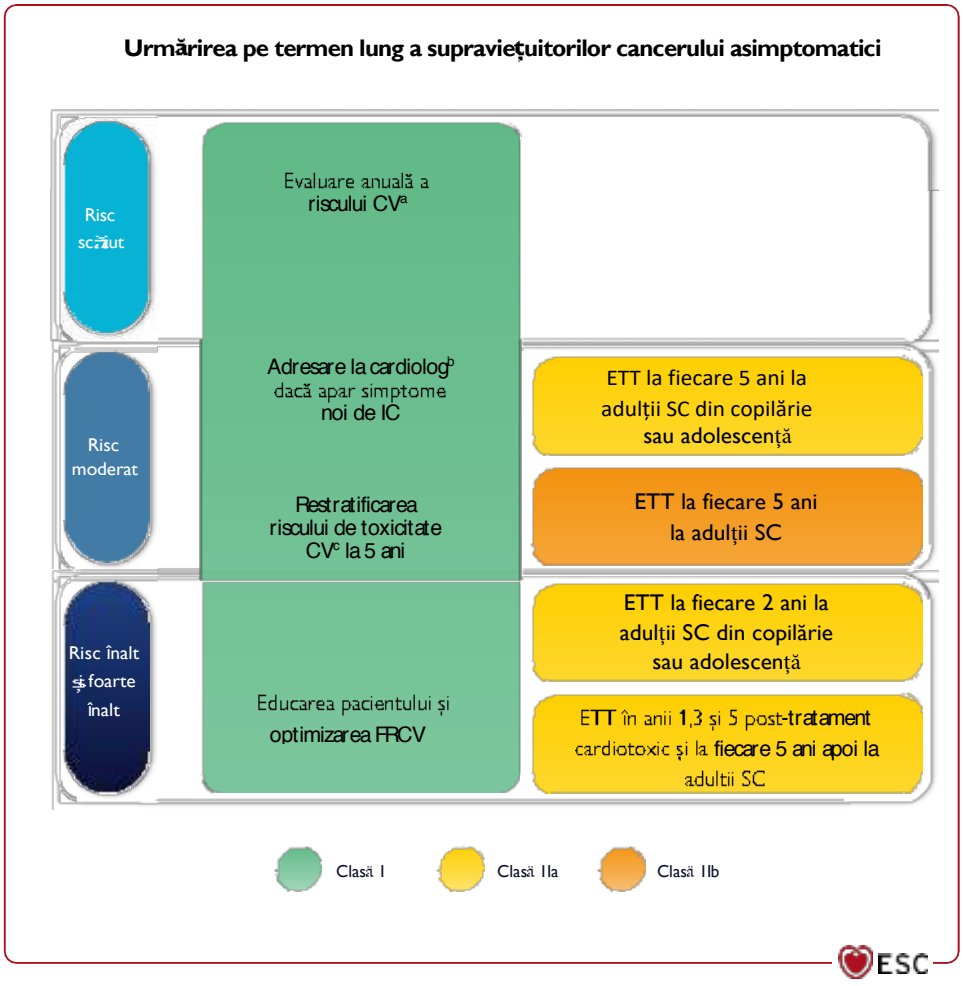

Figura 38 Urmărirea pe termen lung a SC. BCI, boală coronariană ischemică; BCV, boală cardiovasculară; CT, computer tomografie; CTR-CVT, toxicitate cardiovasculară îndusă de tratamentul antineoplazic; CV, cardiovascular; DCM, doza medie cardiacă; ECG, electrocardiogramă; ETT, ecografie transtoracică; FRCV, factori de risc cardiovasculari; HbA1c, hemoglobina glicozilată; PN, peptidele natriuretice; TA, tensiune arterială.
[a] Evaluare clincă, TA, profil lipidic, HbA1c, ECG, PN. La pacienți selectați, evaluarea non-invazivă a BCI, respectiv bolii carotidiene și renale la fiecare 5-10 ani, pornind de la 5 ani după RT poate fi luată în considerare.
[b] Referire într-un centru de cardio-oncologie, dacă este posibil; alternativ, pacientul ar trebui să fie adresat la un cardiolog specializat în urmărirea pacienților oncologici cu BCV.
[c] Restratificarea include evaluarea a noi sau preexistenți FRCV și BCV (incluzând CTR-CVT).

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Recomandări Tabelul 42 – Recomandări pentru urmărirea adulților supraviețuitori ai cancerului care dezvoltă disfuncție cardiacă tardiv post-tratament oncologic

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
IECA/sartanii și/sau beta-blocantele sunt recomandate la adulții SC cu CTRCD moderată asimptomatici. [c,208,425,675-678]	I	C
IECA/sartanii și/sau beta-blocantele ar putea fi luate în considerare la adulții SC cu CTRCD ușoară asimptomatici.	IIb	C

© ESC 2022

CTRCD, disfuncție cardiacă indusă de tratamentul antineoplazic; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; GLS, strain global longitudinal; IECA, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei; SC, supraviețuitori ai cancerului.
[a] Clasă de recomandare.
[b] Nivel de evidență.
[c] Scădere a FEVS > 10% nou apărută până la FEVS în intervalul 40-49% sau scădere a FEVS < 10% până la FEVS în intervalul 40-49%, alături de scădere a GLS > 15% nou apărută față de nivelul inițial sau creștere nou apărută a biomerkerilor cardiaci.
[d] FEVS ≥ 50% și scădere nou apărută a GLS > 15% față de nivelul inițial și/sau creștere nou apărută a biomerkerilor cardiaci.

8.3. Boala arterială coronariană

Includerea oricărei localizări vasculare în câmpul de RT conduce la risc crescut pentru ateroscleroză accelerată și vasculopatie legată de RT.[173,392] RT toracelui (exp. tratament al limfomului Hodkin, cancer de sân în ultimul stadiu, cancer pulmonar sau esofagian, și în anumite cazuri iradiere infradiafragmatică cu includerea apexului cardiac în câmpul de iradiere) crește riscul de boală coronariană aterosclerotică. Distanța între RT și apariția BCI variază de la câțiva ani la câteva decenii, depinzând de prezența sau absența aterosclerozei preexistente și de vârsta pacientului la momentul efectuării RT. Aceasta este o complicație serioasă la pacienții SC tineri cu prognostic bun și speranță de viață crescută (exp. cancer de sân sau limfom Hodkin).[389,390] Pacienții tratați pentru limfom Hodkin mediastinal au arătat creșteri ale riscului de BCI ca prim eveniment cardiac.[400] BCI indusă de RT depinde de locația câmpului de iradiere și cel mai frecvent afectează artera descendentă anterioară proximal sau artera coronară dreaptă. Vasculopatia indusă de RT este progresivă și se manifestă tipic prin leziuni angiografice descrise ca severe, difuze, lungi, netede și concentrice.[679,680]

Riscul și severitatea BCI crește cu doza de radiații, lărgimea volumului expus, vârsta tânără la momentul tratamentului (< 25 ani),[390] durata tratamentului, fumat,[400] prezența altor FRCV tipici, tipul sursei de radiații și alți factori de risc metabolici simultan.[493] RT accelerează ateroscleroza preexistentă conducând la risc crescut de sindrom coronarian acut în următorii 10 ani de la tratament.[681]

Pacienții cu BCI indusă de RT care efectuează angioplastie coronariană percutană cu implantare de stent metalic sau angioplastie cu balon au un risc crescut de mortalitate de toate cauzele și CV.[682] După angioplastie coronariană percutană cu implantare de stent farmacologic activ, nu există diferențe privind revascularizarea leziunii țintă sau mortalitate cardiacă între pacienții cu sau fără RT toracică anterior.[683]

Revascularizarea chirurgicală la pacienții care au efectuat anterior RT ar putea fi complicată de calitatea slabă a țesutului (cutanată și sternală), leziunile induse de RT la nivelul arterei mamare interne stângi și drepte, structura inadecvată a arterelor coronare țintă și de riscul crescut de durere post-sternotomie.[684] Evaluarea preoperatorie a viabilității arterei mamare interne, căilor de acces venos și modului de vindecare a rănii sternale este recomandată la pacienții cu BCI indusă de RT la care se ia în considerare by-pass-ul aorto-coronarian.

Angioplastia coronariană percutană cu implantare de stent farmacologic activ poate fi luată în considerare în locul by-pass-ului aorto-coronarian la SC cu afectare severă a trunchiului comun sau boală trivasculară indusă de RT, cu un scor SYNTAX (SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery) crescut (> 22), la care angioplastia coronariană percutană este tehnic fezabilă, luând în considerare riscul crescut de complicații asociate cu by-pass-ul aorto-coronarian după RT mediastinală.

Screeningul pentru BCI ar trebui luat în considerare la pacienții cu risc înalt care au fost supuși RT toracice cu un câmp care include cordul. Screening-ul ar trebui să se efectueze prin imagistică funcțională și/sau CCTA începând cu 5 ani după RT.[234,484] Istoria naturală a vasculopatiei induse de RT este diferită de ateroscleroză și evoluția poate accelera rapid.[173] Imagistica funcțională cardiacă ar trebui luată în considerare la SC asimptomatici cu BCI preexistent sau cu BCI nou apărută semnificativă detectată la imagistica anatomică. La pacienții asimptomatici cu ischemie inductibilă secundară BCI indusă de RT, o echipă multidisciplinară este recomandată pentru a discuta nevoia de revascularizare în funcție de localizarea afectării vasculare, întinderea zonei ischemice, FEVS, încărcătura aritmică, durata de la tratament, timpul de la evaluarea precedentă în limite normale (dacă este disponibilă), boală valvulară concomitentă, risc al revascularizării chirurgicale și percutane, opțiuni medicamentoase și preferința pacientului.[173]

Chimioterapia pe bază de platină este recunoscută că produce BCI la SC. Chimioterapia pe bază de cisplatin pentru cancerul testicular este asociată cu o creștere a riscului de a dezvolta BCI de 1.5-1.7 ori mai mare.[421,493,685] Supraviețuitorii cancerului testicular care au primit chimioterapie de bază de platină ar trebui să aibă un control strict al FRCV și să fie educați să menționeze orice durere toracică nou apărută sau simptome cardiace către doctorul curant. Rolul screening-ului pentru BCI la pacienții care au primit chimioterapie pe bază de platină nu este cunoscut.

Modificarea agresivă a FRCV și urmărirea bolilor CV crește semnificativ supraviețuirea.[567,2] Tratamentul medicamentos cu aspirină și statină pentru prevenția primară/secundară, și beta-blocante și nitrați pentru controlul simptomelor, este recomandată la SC.[686,687]

Recomandări Tabelul 43 — Recomandări pentru adulții supraviețuitori ai cancerului care dezvoltă boală arterială coronariană

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Boală aterosclerotică coronariană asimptomatică indusă de RT, detectată în cursul urmăririi periodice		
Testele de stres non-invazive[c] sunt recomandate la SC asimptomatici cu BCI moderată sau severă nou descoperită la CCTA pentru a ghida managementul ulterior în funcție de asocierea ischemiei.[635,688]	I	C
O discuție în echipa multidisciplinară este recomandată pentru decizia clinică la pacienții cu BCI indusă de RT și ischemie inductibilă sau implicare severă de trunchi comun.	I	C
Boală aterosclerotică coronariană simptomatică		
Evaluarea preoperatorie a viabilității LIMA și RIMA, accesului venos și vindecării plăgii sternale este recomandată la cei cu BCI indus de RT propuși pentru by-pass aorto-coronarian.	I	C

Continued

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Angioplastia coronariană percutană poate fi luată în considerare la SC cu BCI indusă de RT cu boală severă de trunchi comun sau trivasculară și scor SYNTAX crescut (> 22), la care procedura este tehnic fezabilă.[682,689,690]	IIb	B

© ESC 2022

BCI, boală coronariană ischemică; CCTA, angiografie coronariană prin tomografie computerizată; LIMA, artera mamară internă stângă; RIMA, artera mamară internă dreaptă; SYNTAX, SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery.
[a] Clasă de recomandare.
[b] Nivel de evidență.
[c] Conform protocoalelor locale și evaluării non-invazive imagistice în sindroamele coronariene: recomandări ale Asociației Europene de Imagistică Cardiovasculară și Societății Americane de Ecocardiografie, în colaborare cu Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societății de Tomografie Computerizată Cardiovasculară și Societății de Rezonanță Magnetică Cardiovasculară.[234]

8.4. Boală cardiacă valvulară

Boala cardiacă valvulară poate să apară la SC în orice moment în timp dar tipic apare la peste 10 ani după tratamentul pentru cancer.[691] RT toracică este principalul factor de risc la SC, în particular la doze crescute, putând să apară atât stenoză cât și regurgitare, sau ambele.[391] Incidența raportată a regurgitării valvulare este de până la 40% la SC care au primit doze crescute de RT toracică într-un câmp care include cordul, sub 10% prezentându-se cu boală semnificativă clinic.[670]

Prognosticul și managementul depind de extinderea și severitatea bolii valvulare, la fel ca la pacienții fără cancer.[692] TAVI ar trebui luat în considerare la pacienții simptomatici cu stenoză aortică indusă de RT cu risc chirurgical intermediar.[504,506,693,694] Strategii similare de reparare sau înlocuire percutană a valvei mitrale pot fi luate în considerare.[695] Important, scoruri de risc frecvent folosite precum STS PROM (Society of Thoracic Surgeons – Predicted Risk of Mortality) sau EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) II[507] ar putea subestima riscul chirurgical asociat la SC, în mod particular la cei care dezvoltă boală valvulară cardiacă indusă de RT, din cauza factorilor de risc adiționali asociați RT precum calcificările pericardice, calcificările aortice, risc crescut de sângerare, vindecare cutanată dificilă sau fibroză pulmonară asociată RT. O echipă formată din chirurg cardiac, cardiolog intervenționist și specialist în cardio-oncologie ar trebui să evalueze fiecare caz pentru a ghida tratamentul. Recomandările acestei echipe ar trebui discutate cu pacientul, pentru a obține acordul informat.

Recomandări Tabelul 44 — Recomandări pentru adulții supraviețuitori ai cancerului care dezvoltă boală arterială coronariană

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
O echipă multidisciplinară este recomandată pentru a discuta și defini riscul chirurgical[c] al SC cu	I	C

Continued

TAVI ar trebui luată în considerare pentru pacienții cu stenoză aortică severă simptomatică cauzată de radiații, cu risc chirurgical intermediar.[504,506,693,694,696,697]	IIa	B

© ESC 2022

EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; STS PROM, Society of Thoracic Surgeons – Predicted Risk of Mortality; TAVI, implantare transcateter a valvei aortice; SC, supraviețuitori ai cancerului.
[a] Clasă de recomandare.
[b] Nivel de evidență.
[c] Riscul chirurgical include: accesul vascular, vindecarea leziunilor sternale și cutanate, boală cardiacă concomitentă, boală pulmonară și a vaselor toracice indusă de RT, calcificările aortice, STS PROM/EuroSCORE II.

8.5. Boală arterială periferică și accidentul valvular cerebral

Boala arterială periferică și cerebrovasculară la SC poate fi consecința unei boli vasculare preexistente sau unei boli dezvoltate în timpul sau după tratamentul oncologic. Tratamentele oncologice precum cisplatin, inhibitorii BCR-ABL și RT pot avea un efect direct pe termen lung pe structura vasculară. Aproximativ 30% din pacienții cu leucemie mieloidă cronică pe tratament cu nilotinib pot dezvolta BAP, care poate deveni clinic evidentă la 2-4 ani după debutul terapiei.[698] Boala poate progresa chiar și după oprirea tratamentului cu nilotinib. Efectele vasculare pe termen lung, în general asociate cu reactivitate vasculară, pot de asemenea să fie observate la pacienți tratați cu ponatinib, cisplatin sau bleomicin.[699,700] Îmbătrânirea vasculară accelerată, inflamația, fibroza și ateroscleroza sunt consecințe caracteristice ale RT.[701] Până la 30% din pacienți pot dezvolta stenoze carotidiene semnificative (> 70%) după radioterapie a capului sau gâtului.[702,703]

Boala vasculară poate fi o consecință indirectă a cancerului sau terapiei asociate, de exemplu prin reducerea activității fizice, dislipidemie, DZ, obezitate, hipotiroidism și/sau disfuncție renală. Efectele FRCV sunt în principal aditive efectelor directe ale tratamentului oncologic. Promovarea sănătății vasculare și prevenirea bolii vasculare la SC este recomandată.[672] Acestea ar trebui să fie adaptate recomandărilor ghidului ESC pentru prevenția bolilor CV din anul 2021.[19]

8.6. Complicațiile pericardice

Riscul de complicații pericardice pe termen lung după tratament oncologic, care include pericardita acută, cauzată de antracicline, ciclofosfamidă, citarabină sau bleomicină, este necunoscut dar în general considerat scăzut. Tratamentul pe termen lung cu dasatinib poate conduce la efuzie pericardică și pericardită. Incidența pe termen lung a complicațiilor pericardice asociate cu inhibitorii de checkpoint imun este scăzută.[10]

Boala pericardică cronică indusă de RT poate să apară la luni sau decade după RT inițială și pericardita constrictivă este cea mai serioasă formă de manifestare.[173,392] Incidența este dificil de determinat și multe cazuri sunt inițial asimptomatice.[704] Urmărirea ecocardiografică la 5 ani pentru pericardită constrictivă la SC după pericardita acută indusă de RT poate fi luată în considerare. Riscul absolut este considerabil redus cu protocoalele moderne de RT,[704] dar o rată crescută a efuziilor pericardice a fost în continuare raportată la pacienții cu cancer pulmonar (grad ≥ 2, > 40%[705]) și cancer esofagian (> 25%[706]) tratați cu RT.

Boala pericardică a fost mai puțin investigată decât alte BCV induse de RT, și protocoale clare post-RT pentru urmărire lipsesc.[707,708] La SC cu efuzie pericardică cronică ca urmare a RT, imagistica cardiacă poate evalua prezența semnelor de inflamație, constricție sau tamponadă.[709]

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Pericardiotomia percutană cu balon sau fereastra pericardică ar trebui luate în considerare în cazuri selectate cu efuzii în cantitate mare sau crescândă dacă se instalează degradarea hemodinamică. Managementul acestor condiții ar trebui să urmeze reguli generale recomandate de ghiduri.[14,444]

Recomandări Tabelul 45 — Recomandări pentru adulții supraviețuitori ai cancerului care dezvoltă complicații pericardice

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Pacienții cu pericardită acută în timpul RT cu un volum care include cordul, sunt la risc mai crescut de a dezvolta pericardită cronică constrictivă, astfel urmărirea ecocardiografică la fiecare 5 ani poate fi luată în considerare.	IIb	C

© ESC 2022

RT, cardioterapie.
[a] Clasă de recomandare.
[b] Nivel de evidență.

8.7. Aritmii și boli ale sistemului autonom

Aritmiile, tulburările de conducere și bolile autonome sunt complicații comune la SC. Tulburările de conducere după RT toracică sunt tipic asociate cu alte CTR-CVT.[710] Pot include bloc atrio-ventricular, bloc de ramură și boală de nod sinusal, care ar trebui monitorizare și tratate conform ghidului ESC din 2021 pentru pacing cardiac și terapia de resincronizare.[443] Pacienții care necesită înlocuire a valvei aortice după RT toracică au un risc post-operator înalt de bloc atrio-ventricular ce necesită implantare de stimulator cardiac permanent.[711] Aritmiile supraventriculare și ventriculare sunt mai comune la pacienții după RT toracică,[712] posibil cauzată de fibroza miocardică indusă de RT. O complicație comună pe termen lung după transplantul de celule stem hematopoietice este reprezentată de aritmiile supraventriculare, incluzând fibrilația atrială și flutter atrial,[457] în mod particular la SC tratați cu antracicline sau cu FRCV nou descoperiți sau toxicitate CV.

Disfuncția autonomă este o complicație în creștere dar puțin înțeleasă întâlnită la SC, și este cel mai frecvent observată ca o complicație tardivă după RT toracică. Hipotensiunea ortostatică, sindromul de tahicardie posturală ortostatică, tahicardie sinusală inadecvată și pierderea variabilității circadiene a frecvenței cardiace pot să apară.[713,714]

Medicii implicați în tratarea acestor pacienți ar trebui să ia în considerare referirea pentru evaluare autonomă. În plus, percepția durerii anginoase ar putea să fie distorsionată,[714] făcând diagnosticul de BCI post-RT dificil. Tratamentul farmacologic bazat pe dovezi ia în considerare studii pe pacienți cu alte etiologii ale disfuncției autonome (exp. DZ sau boli infiltrative) și eficiența general raportată este de obicei mică.[714]

8.8. Sindrom metabolic, dislipidemie, diabet zaharat și hipertensiune arterială

Se observă dezvoltarea cunoștiințelor despre FRCV care ar putea fi responsabili pentru apariția cancerului sau progresia și apariția prematură a morbi-mortalității CV.[34] FRCV modificabili continuă să fie subdiagnosticați și subtratați la SC, în special HTA,[715] obezitate, DZ, sindrom metabolic,[716] și dislipidemie. Diagnosticul precoce prin screening-ul standardizat bazat pe risc și managementul acestor condiții în funcție de recomandările ESC[19] este recomandat pentru a îmbunătății prognosticul pe termen lung al SC.[672]

Creșterea numărului de pacieți cu cancer deja suprapoderali sau obezi la diagnostic,[717] și creșterea adițională în greutate este o complicație frecventă a tratametului antineoplazic.[718] Obezitatea este asociată cu sindromul metabolic, agravarea FRCV și cancer. Se observă creșterea dovezilor care indică un risc mai crescut de recurență a cancerului la pacienții supraponderali și reducerea riscului de supraviețuire fără cancer și a supraviețuirii generală la pacienții diagnosticați cu cancer.[719-724] Există tot mai multe dovezi care susțin scăderea în greutate intenționlă post-tratament la SC, ceea ce poate conduce la îmbunătățirea prognosticului și supraviețuiii.[719] Planurile de dietă caracterizate printr-un aport crescut de legume/fructe și cereale integrale a fost asociate cu reducerea mortalității și recurenței cancerului în comparație cu un un aport crescut de cereale rafinate, procesate și carne roșie, respectiv produse lactate bogate în grăsimi.[725-727]

Identificarea și tratamentul dislipidemiei la SC este asociată cu modificarea profundă a prognosticului.[182,183] Există un beneficiu la SC privind mortalitatea de orice cauză și scăderea recurenței cancerului.[728-730]

Câteva studii au demonstrat beneficii terapeutice ale exercițiilor fizice în timpul tratamentului primar oncologic,[731,732] sportul fiind recomandat în timpul și după tratament.[11,733] Pentru SC,[734] exercițiile aerobice conduc la creșterea supraviețuirii.[735] Bazat pe ghidurile curente, pacienții care urmează tratament oncologic și SC pe termen lung ar trebui să fie încurajați să exerseze cel puțin 150 minute pe săptămână.[736]

8.9. Sarcina la supraviețuitoarele cancerului

Progresele tratamentului antineoplazic au condus la creșterea numărului de paciente din sfera pediatrică și adolescente SC care vor dobândi ulterior o sarcină, la mulți ani după tratamentul oncologic. Aproximativ 60% dintre acestea au fost anterior expuse la antracicline sau RT toracică și au un risc de 15 ori mai crescut în timpul vieții de a dezvolta IC.[737] Pe măsură ce tinerii SC intră în perioada reproductivă a vieții și iau în considerare sarcina, este important să înțelegem impactul cancerului și tratamentului pe fertilitate, prognosticul sarcinii și sănătatea CV. Există un număr limitat de date disponibile privind riscul CV în sarcină în urma tratamentului oncologic. Incidența generală a disfuncției VS sau IC asociate cu sarcina la femeile adulte SC variază în funcție de populația studiată. Într-un raport instituțional singular ce a inclus 337 de femei SC tratate cu terapii cardiotoxice, 58 (17%) au avut o sarcină ulterior.[738] Evenimentele cardiace, definite ca FEVS < 50% pe două ETT sau BCI nou descoperită, au fost identificate la 17 paciente.[738] Pacientele cu evenimente cardiace erau frecvent mai tinere la diagnosticul cancerului, au primit o doză cumulativă mai mare de antracicline, și au avut o durată mai lungă (în ani) de la tratamentul pentru cancer până la prima sarcină comparativ cu femeile însărcinate fără istoric de evenimente cardiace.[738] Într-o meta-analiză recentă a șase studii, riscul cântărit de disfuncție a VS sau IC asociate sarcinii la SC tratate cu antracicline a fost de 1.7%, în absența deceselor materne raportate.[739] Factori de risc majori pentru evenimente CV în timpul sarcinii la SC includ CTRCD (incidență 28%; 47.4 ori risc mai crescut),[739] vârstă mai tânără la diagnosticul cancerului,[738,740] durată mai lungă de la diagnosticul neoplaziei până la prima sarcină și doza cumulativă de antracicline.[738]

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Managementul prin intermediul unei echipe multidisciplinare de experți (echipa inimii în sarcină) este recomandată pentru toate SC cu CTRCD care iau în considerare sarcina.[739,741,742] Riscul de IC la SC în absența CRTCD este scăzut, deși vigilența rămâne importantă pentru potențialele complicații materne.

Recomandări Tabelul 46 — Recomandări pentru monitorizarea CV la adulții supraviețuitori ai cancerului în timpul sarcinii

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
La femeile SC cu risc înalt, consilierea înaintea sarcinii și managementul în timpul sarcinii și în perioada nașterii de către o echipă a inimii multidisciplinară este recomandată.	I	C
Evaluarea CV prin istoric, examen fizic, ECG, PN și ecocardiografie, este recomandată la femeile SC cu istoric de CTRCD care iau în considerare sarcina.	I	C
Evaluarea CV prin istoric, examen fizic, ECG, PN și ecocardiografie ar trebui luată în considerare la toate femeile SC care primesc medicație cardiotoxică și iau în considerare sarcina.	IIa	C
Evaluarea CV prin ecocardiografie este recomandată la 12 săptămâni de sarcină la femeile SC care sunt la risc înalt sau care au primit medicație potențial cardiotoxică și nu au beneficiat de o evaluare CV înainte de sarcină.	I	C
A doua evaluare CV ce include ecocardiografie ar trebui luată în considerare la 20 săptămâni de sarcină la femeile SC cu risc înalt[c] care au primit medicație cu potențial cardiotoxic.	IIa	C

© ESC 2022

CTRCD, disfuncție cardiacă indusă de tratamentul antineoplazic; CV, cardiovascular; ECG, electrocardiogramă; PN, peptide natriuretice; SC, supraviețuitori ai cancerului.
[a] Clasă de recomandare.
[b] Nivel de evidență.
[c] Vezi Tabelele 11 și 12.

8.10. Hipertensiunea pulmonară

Evaluarea clinică pe termen lung poate fi luată în considerare la pacienții care dezvoltă HTP în timpul terapiei (*Secțiunea 6*). La pacienții cu dispnee de efort nou apărută, oboseală sau angină, o ETT este recomandată pentru a evalua probabilitatea de HTP. Întrucât doar ETT nu este suficientă pentru a confirma diagnosticul de HTP, SC diagnosticați cu o probabilitate înaltă de HTP necesită cateterism de cord drept pentru confirmarea diagnosticului. HTP ar trebui tratat în funcție de recomandările generale ale ghidurilor cu referire într-un centru specializat.[620]

9. Populații speciale

9.1. Tumori cardiace

Tumorile cardiace sunt clasificate ca benigne sau maligne.[743] Peste 90% dintre tumorile cardiace primare sunt benigne (mixoamele sunt predominante la adulți, rabdomioame la copii).744 Tumorile maligne primare constau cel mai frecvent din sarcoame (aproximativ 65%) sau limfoame (aproximativ 25%).745 Metastazele cardiace (de la melanoane, limfoame, leucemie, cancer de sân, plamâni sau esofagian) sunt mult mai comune decât tumorile primare (Figura 39). Simptomele de prezentare sunt paraneoplazice (febră, slăbiciune, oboseală), tromboembolice, hemodinamice (din cauza compresiei sau obstrucției tumorale) sau aritmice. Calea de diagnostic ar trebui să fie bazată pe cunoașterea datelor despre epidemiologia tumorilor, caracteristici imagistice și de obicei necesită diagnostic anatomopatologic. Acest subiect a fost abordat in extenso în ESC CardioMed, [749]

și aici au fost rezumate principalele recomandări pentru diagnostic diferențial și management. Diagnosticul diferențial ar trebui să excludă trombi cardiaci sau prezența unor catetere de chimioterapie. Imagistica ar trebui să evalueze posibilitatea de abord chirurgical și poate include: (1) ecocardiografie (abordarea inițială prin ETT sau ecografie transesofagiană)[748,750]; (2) rezonanță magnetică cardiacă (pentru caracterizarea tisulară a tumorii cardiace)[751,752]; și (3) computer tomograf sau tomografie cu emisie de pozitroni (pentru a deosebi leziunile benigne de maligne și a evalua boala metastatică non-cardiacă sau cancerele primare) (Figura 40).[753,754]

Mixoamele sunt în principal tratate chirurgical cu un prognostic bun. Tumorile maligne sunt asociate cu un prognostic nefavorabil și date privind cel mai bun tratament lipsesc. Rezecția chirurgicală completă este adesea imposibilă și RT adjuvantă, chimioterapia sistemică și/sau chirurgia paliativă sunt necesare.[755] Limfoamele cardiace cu celule B agresive necesită diagnostic anatomopatologic (adesea obținut prin analiza lichidului din efuzia pericardică, biopsie endomiocardică sau biopsie chirurgicală directă) și sunt tratate cu chimioterapie, posibil urmată de RT (Tabelul 13).[756]

9.2. Pacientele gravide cu cancer

Diagnosticul de cancer în timpul sarcinii nu este comun (1 la fiecare 1000 de femei gravide), cu cancerul de sân, melanomul și cancerul cervical fiind cel mai frecvent diagnoticate.757 Chimioterapia în general nu se aplică în primul trimestru de sarcină din cauza riscului crescut de anomalii congenitale fetale (până la 20%) și efectul citotoxic al chimioterapiei are profiluri diferite de risc în timpul trimestrului doi sau trei.758,759 Mai mult, administrarea chimioterapiei se face de obicei după săptămâna 34 de sarcină pentru a permite o fereastră de trei săptămâni între ultimul ciclu de administrare și nastere.757 Date suplimentare, Tabelul 19 sumarizează chimioterapia pentru pacientele gravide cu cancer.760,761

Evaluarea cardiacă înainte de chimioterapie la femeile gravide cu cancer ar trebui să includă anamneză, examen fizic, ECG, evaluarea biomarkerilor cardiaci și ETE (Figura 4).741 La evaluarea inițială și ulterior, ETE ar trebui interpretată în contextul modificărilor hemodinamice fiziologice din sarcină. În mod normal, cresc volumul bătaie, frecvența cardiacă, presarcina și scade rezistența vasculară sistemică, ceea ce crește debitul cardiac din primul primestru ajungând la 80-85% peste nivelul de bază în trimestrul trei.762-764 O creștere în masa VS și volumelor VS și VD este observată în trimestrul trei. În timpul sarcinii normale, FEVS este de obicei neschimbată și poate fi folosită pentru monitorizarea CTRCD. Deși PN și troponina C pot fi ușor crescute în timpul sarcinii normale (NT-proBNP < 300 ng/L, BNP < 100 pg/mL,14 și hs-cTnT765,766), determinarea serică poate fi utilă pentru

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

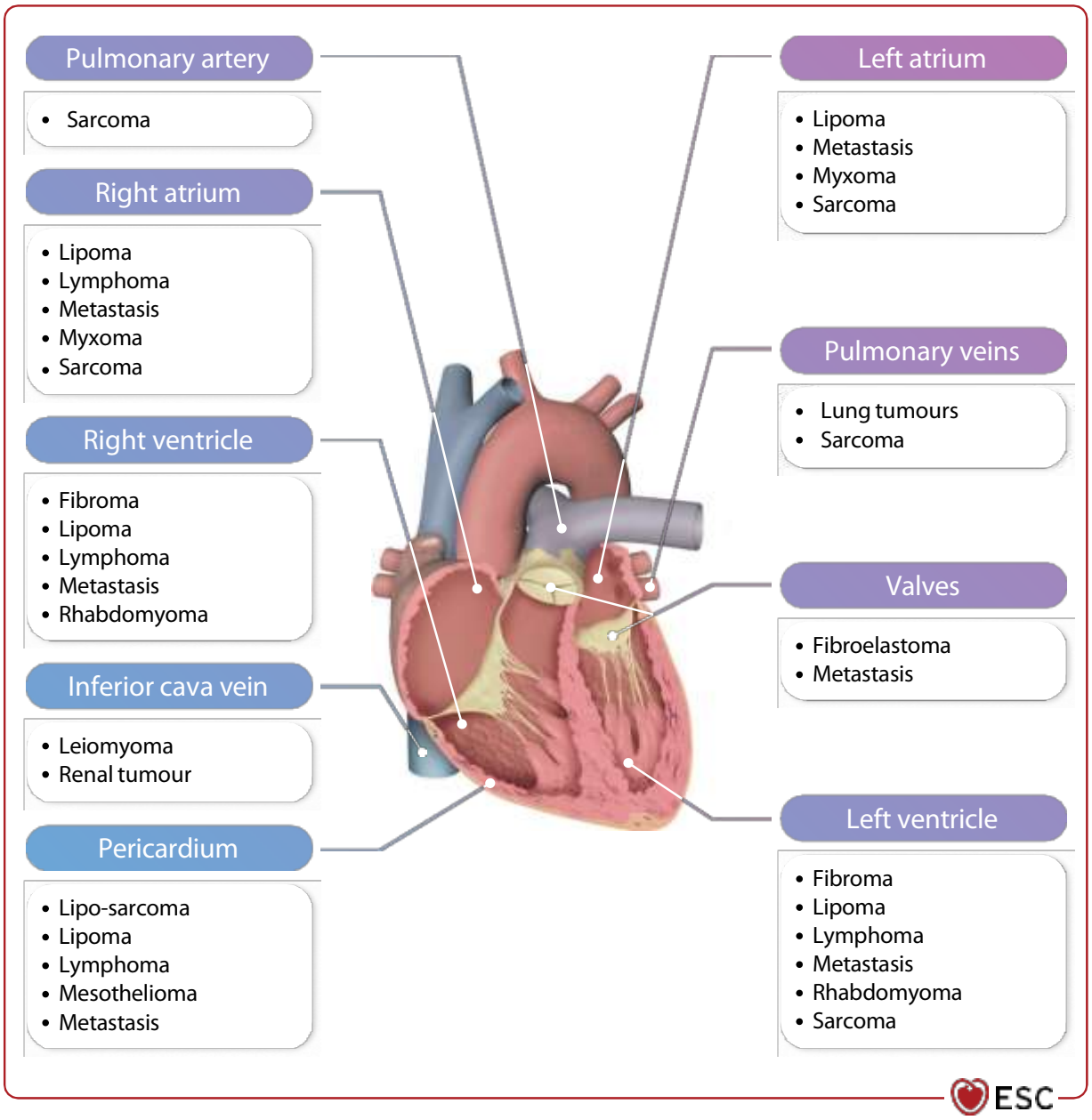

Figura 39 Location of primary and secondary cardiac tumours.

close CTRCD monitoring during cancer treatment with the higher cut-off NP levels for pregnancy.

The topic of CVD during pregnancy has been extensively reviewed in the 2018 ESC Guidelines for the management of CVD during pregnancy.[741] Here we focus on specific recommendations in pregnant women with cancer receiving anthracycline chemotherapy.

9.2.1. Disfuncția ventriculară stângă și insuficiența cardiacă

Istoricul medical și evaluarea semnelor și simptomelor de IC trebuie efectuate la fiecare vizită a gravidelor cu cancer care primesc chimioterapie cu antracicline. Se recomandă evaluări CV mai frecvente cu ETT în timpul tratamentelor cu risc potențial de CTRCD (de exemplu, la fiecare 4-8 săptămâni sau la fiecare două cicluri pentru un ciclu de chimioterapie cu antraciclină de 3 săptămâni). Managementul IC sau al disfuncției ventriculare stângi asimptomatice în timpul sarcinii este descris în Ghidurile ESC 2018 pentru managementul BCV în timpul sarcinii[741].

9.2.2. Trombembolismul venos si embolismul pulmonar

Pacientele însărcinate cu cancer au un risc crescut de a dezvolta TEV, mai ales în timpul internării[767,769]. Riscurile identificate pentru TEV la pacientele gravide includ antecedente de cancer de sân sau chimioterapie anterioară în ultimele 6 luni.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

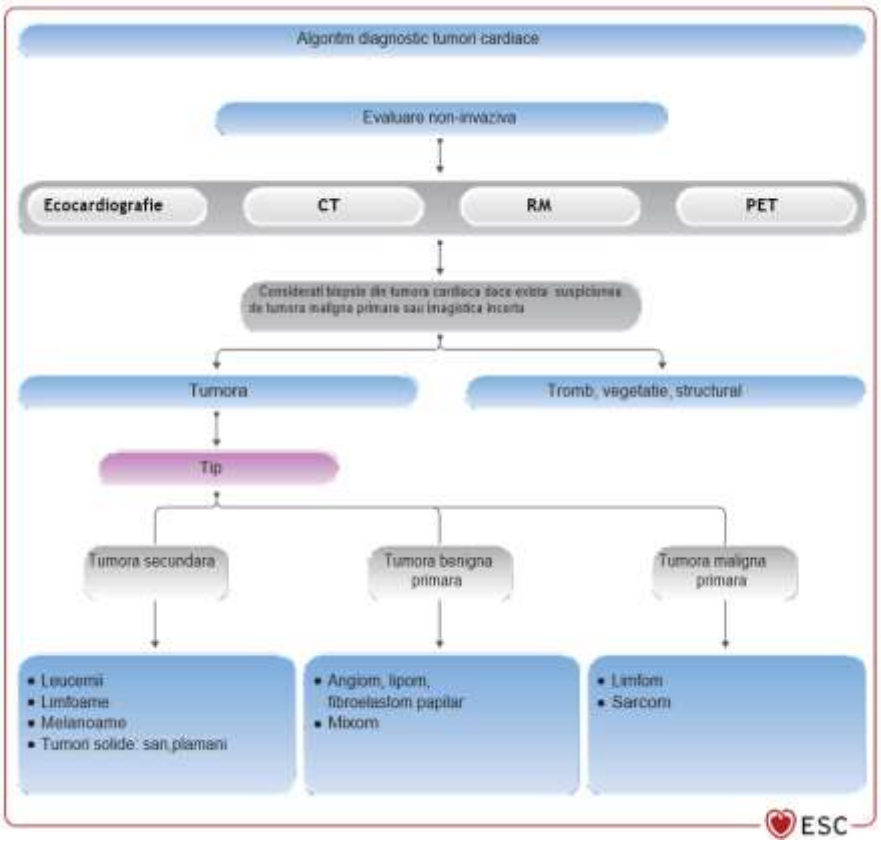

Figura 40 Algoritm de diagnostic pentru mase cardiace. RMC, rezonanță magnetică cardiacă; CT, tomografie computerizată; PET, tomografie cu emisie de pozitroni; ETT, ecocardiografie transtoracică. TTE/ecocardiografie transesofagiană: localizare, dimensiune și tulburări hemodinamice. Ecocardiografie cu contrast pentru a evalua vascularizarea. CT: identifică malignitatea extracardiacă primară. Obiectivează modificări extracardiace. Stadializarea leziunilor maligne. RMC: caracterizarea țesutului (infiltrare, necroză, hemoragie, calcifiere și vascularizare). Exclude trombul. PET: distinge leziunile maligne de cele benigne.Stadializarea leziunilor maligne. Biopsia: biopsia tumorilor cardiace maligne primare suspectate și/sau biopsie a maselor extracardiace dacă sunt detectate. Tumori secundare: de 20-30 de ori mai probabil decât tumorile primare.

Table 13 Strategii de management și indicații chirurgicale pentru pacienții simptomatici și asimtomatici cu tumori cardiace benigne

CLASIFICARE	STRATEGIE DE ABORDARE	INDICATII CHIRUGICALE
ASIMPTOMATIC	Sunt necesare discuții multidisciplinare luând în considerare: tipul tumorii, localizarea, dimensiunile, rata de creștere și probabilitatea de embolie Anticoagularea ar trebui luată în considerare pentru tumorile de cavități drepte sau stângi asociate cu șunt intracardiac conform riscului individual embolic sau de sângerare	Dacă sunt prezente la nivelul cavităților stângi și endocardice: este nevoie de o echipă multidisciplinară pentru aprecierea indicației de îndepărtare chirurgicală din cauza riscului embolic
SIMPTOMATIC	Management non-chirurgical pentru: • Rabdomioame (posibilă regresie spontană) • Hemangiom intramural (posibil răspuns la corticosteroizi) • Cazuri nerezecabile: dacă terapia antiaritmică este suficientă	Rezecția chirurgicală este indicată în toate celelalte cazuri. Pentru tumori cardiace simptomatice mari, benigne, nerezecabile (obstrucție, IC severă sau aritmii maligne), transplantul cardiac poate fi indicat în unele cazuri
ASIMPTOMATICI	Este necesar diagnosticul histopatologic	În cazul sarcomului cardiac primar, o rezecție chirurgicală completă poate crește supraviețuirea
SIMPTOMATICI	Chimioterapia și/sau RT sunt singurele opțiuni terapeutice pentru tumorile cardiace secundare. În cazul limfomului cardiac primar: chimioterapie	Tumorile cardiace secundare pot fi, de asemenea, tratate prin chirurgie cardiacă paliativă

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

© ESC 2022

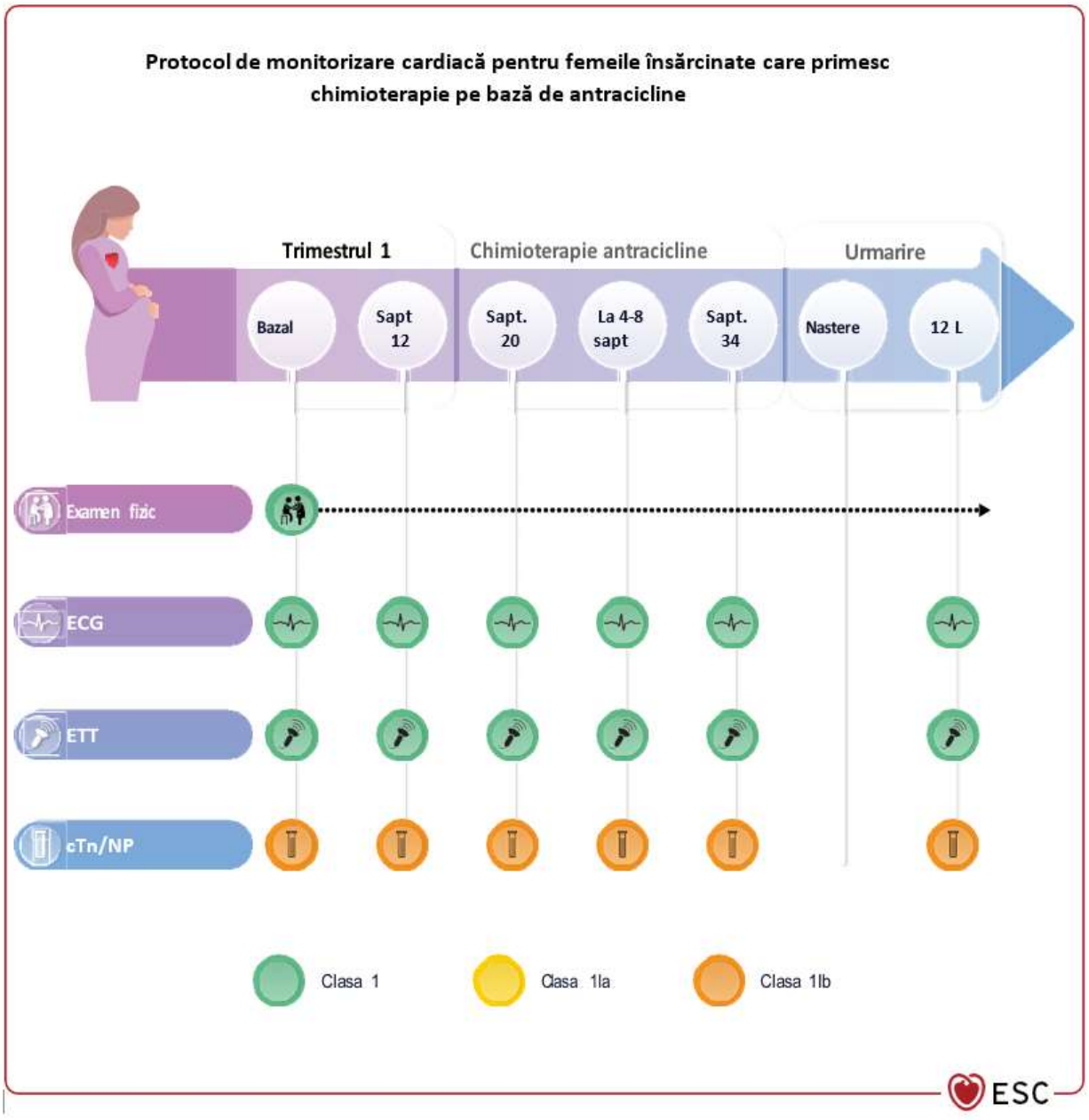

Figura 41 Protocolul de monitorizare cardiacă pentru femeile gravide în tratament chimioterapic cu antracicline. cTn, troponina. NP, peptidele natriuretice. ETT, ecocardiografie transtoracică. L, luni

Recomandările pentru diagnosticul și tratamentul TEP în timpul sarcinii sunt aceleași ca și în Ghidul ESC pentru managementul BCV în timpul sarcinii din 2018[741] și Ghidul ESC pentru diagnosticul și managementul emboliei pulmonare acute din 2019[566].

Determinarea scorului de risc de TEV și utilizarea protocoalelor de tromboprofilaxie pot fi utile pentru a preveni morbiditatea și/sau mortalitatea maternă datorate TEV770. HGMM au devenit tratamentul de electie pentru profilaxia și tratamentul TEV la gravide[741]. Recomandarea pentru tromboprofilaxie trebuie individualizată, cântărind riscul de sângerare vs. riscul de tromboembolism la gravide cu cancer.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Tabelul de recomandări 47 — Recomandări pentru evaluarea și monitorizarea cardiovasculară a gravidelor cu cancer

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Este recomandat managementul femeilor însărcinate cu cancer care necesită terapie cardiotoxică pentru cancer de către o echipă multidisciplinară (the pregnancy heart team) într-un centru terțiar.[741]	I	C
Se recomandă evaluarea cardiacă înainte de terapia cardiotoxică a cancerului la femeile însărcinate. Aceasta constă în istoric, examen fizic, ECG și ecocardiografie..[741]	I	C
Evaluarea CV lunară sau bilunară, inclusiv ETT, ar trebui luată în considerare în timpul terapiei cu cardiotoxice la gravidele cu cancer..	IIa	C
Troponina poate fi luată în considerare la momentul inițial și în timpul chimioterapiei cu antracicline la gravidele cu cancer.	IIb	C

© ESC 2022

cTn, cardiac troponin; CV, cardiovascular; ECG, electrocardiogram; MDT, multidisciplinary team; TTE, transthoracic echocardiography.
[a]Class of recommendation.
[b]Level of evidence.
[c]For patients receiving anthracycline-based chemotherapy.

9.3. Boala cardiacă valvulară carcinoidă

Tumorile carcinoide reprezintă malignități neuroendocrine rare care provin din celulele enterocromafine (Figura 42)[771]. Sindromul carcinoid este o cauză rară de boală valvulară dobândită, incluzând în principal leziuni valvulare ale cavităților drepte, dar și afectarea cordului stâng, revărsat pericardic și metastaze miocardice[772]. Vasospasmul coronarian și tahicardiile paroxistice atriale sau ventriculare pot apărea rar, ca urmare a stimulării simpatice. Metastazele cardiace sunt raportate cu o incidență de 3,8% la nivelul ventriculilor, confirmate prin PET-CT[773,774]. Datele din registrul SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) au identificat că aproximativ 20% dintre pacienții cu afecțiuni neuroendocrine maligne dezvoltă sindrom carcinoid (7,6–32,4%), care se asociază cu o supraviețuire mai redusă (4,7 ani față de 7,1 ani la pacienții fără sindrom carcinoid) și o reducere a calității vietii[775]. Se estimează că 20–50% dintre acești pacienți prezintă afectare cardiacă, în special a valvelor cardiace drepte[771]. În prezența unui foramen ovale patent, șunt interatrial, tumoră neuroendocrină bronșică primară sau metastaze hepatice extinse, substanțele umorale intră direct în circulația sistemică, determinând afectarea valvelor cavităților stângi în până la o treime din cazuri[776].

Peptidele natriuretice trebuie luate în considerare pentru screening-ul și supravegherea pacienților cu risc de afectare cardiacă carcinoidă și se recomandă ETT la pacienții cu NT-proBNP >260 pg/mL sau semne și simptome clinice[777-780]. La pacienții asimptomatici cu NT-proBNP< 260 pg/ml, trebuie luată în considerare evaluarea clinică și dozarea peptidelor natriuretice la fiecare 6 luni.

Supraviețuirea s-a îmbunătățit în tumorile carcinoide odată cu utilizarea analogilor somatostatinei și a tehnicilor chirurgicale în metastazele hepatice.

Cu toate acestea, IC dreptă reprezintă încă o cauză majoră de deces781,782. Mulți pacienți cu insuficiență tricuspidiană severă secundară sindromului carcinoid necesită intervenții chirurgicale atât tricuspidiene, cât și ale valvei pulmonare[783].

Administrarea i.v. de analogi ai somatostatinei (de exemplu, octreotida) este recomandată pentru a evita o criză carcinoidă perioperatorie. Perfuzia trebuie începută în dimineața procedurii (până la 12 ore preoperator), continuată pe toată durata procedurii (operație, angiografie coronariană preoperatorie, implantare de stimulator cardiac) și postoperator timp de cel puțin 48 de ore după intervenția chirurgicală valvulară sau până la stabilizarea pacientului dacă o criză carcinoidă este declanșată postoperator[772].

Alegerea optimă a protezei valvulare este controversată, având în vedere riscul degenerării accelerate a valvelor bioprotetice, cât și riscul de sângerare la pacienții cu metastaze hepatice extinse, care necesită anticoagulare terapeutică pentru valvele mecanice[784,785].

Complicațiile includ blocul AV necesitând implantarea unui stimulator cardiac la 25% dintre pacienți786. Frecvent, disfuncția VD nu se îmbunătățește în ciuda înlocuirii valvei tricuspidiene și IC persistă[787]. Bioprotezele tricuspidiene se pot complica prin tromboză, mai ales în primele 3 luni postoperator, situație în care poate fi luată în considerare anticoagularea orală cu AVK. Creșterea persistentă a serotoninei poate provoca fibroză valvulară recurentă a bioprotezei.

Tabelul de recomandări 48 — Recomandări pentru boala valvulară carcinoidă

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Ecocardiografia este recomandată pentru depistarea afectării cardiace carcinoide la toți pacienții cu sindrom carcinoid și niveluri crescute de PN și/sau semne clinice ale bolii cardiace carcinoide și pentru supraveghere la fiecare 3 sau 6 luni, în funcție de severitatea afectării cardiace și starea clinică..[772,790,791]	I	B
PN ar trebui luate în considerare pentru screening și supravegherea bolilor carcinoide cardiace la fiecare 6 luni.[777–780]	IIa	B
O discuție în echipa multidisciplinară este recomandată pentru prevenirea crizei carcinoide înainte de orice intervenție invazivă sau chirurgicală cardiacă.	I	C
Chirurgia de înlocuire a valvei este recomandată la pacienții simptomatici cu boala valvulară carcinoidă tricuspidiană sau pulmonară severă și o supraviețuire estimată > 12 luni[d,783,785]	I	C
Intervenția chirurgicală de înlocuire a valvei trebuie luată în considerare la pacienții cu boală valvulară carcinoidă tricuspidiană sau pulmonara severă asimptomatică, disfuncție/dilatație progresivă a VD și o supraviețuire estimată >12 luni..[d,772]	IIa	C

Continuat

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Valve replacement or repair surgery is recommended in symptomatic patients with severe carcinoid mitral or aortic VHD and an expected survival ≥12 months.[783,785]	I	C

MDT, multidisciplinary team; NP, natriuretic peptides; RV, right ventricular; VHD, valvular heart disease.
[a]Class of recommendation.
[b]Level of evidence.
[c]Including saline contrast infusion at baseline to rule out patent foramen ovale.
[d]With controlled serotonin concentrations.

© ESC 2022

9.4. Amiloidoza cardiacă cu lanțuri ușoare AL

Amiloidoza cu lanțuri ușoare este o discrazie a celulelor plasmatice. Tratamentul standard este similar terapiei utilizate în mielomul multiplu (MM), inclusiv terapia pe bază de IP[792]. Poate apărea împreună cu MM sau independent, ca o afecțiune ce generează proteine cu lanț ușor. Amiloidoza AL este o boală sistemică[793,794] și este esențial să existe un grad ridicat de suspiciune pentru diagnosticul de afectare cardiacă (amiloidoza cardiacă cu lanț ușor amiloid [AL-CA]), deoarece este necesară o combinație de teste specifice pentru a pune diagnosticul corect (Figura 43).[290,793,795,796]

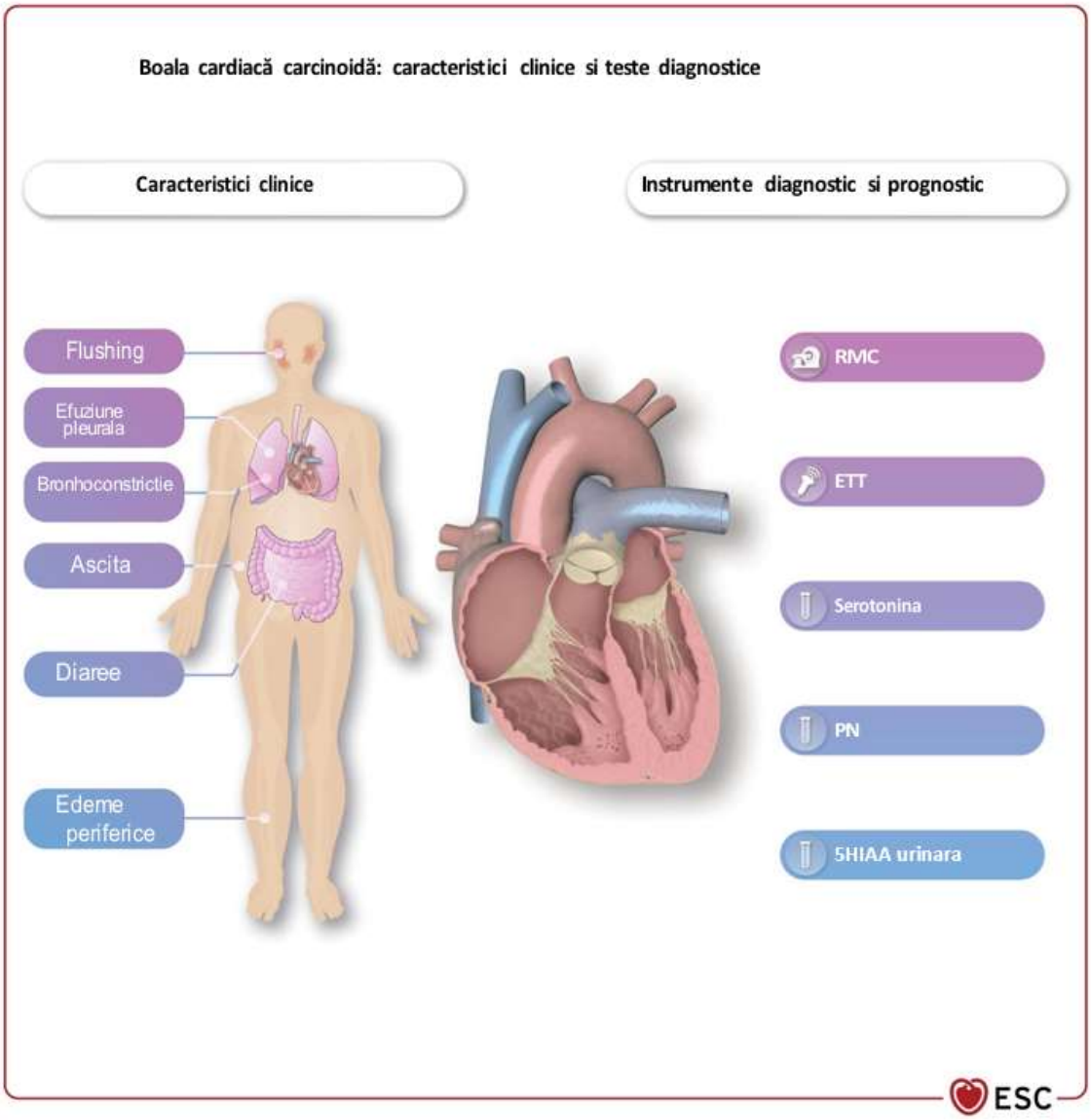

Figura 42 Boală cardiacă carcinoidă: caracteristici clinice și teste diagnostice. 5HIIA, acid 5 hidroxiindolacetic; RMC, rezonanță magnetică cardiacă; PN, peptidele natriuretice; ETT, ecocardiografie transtoracică

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

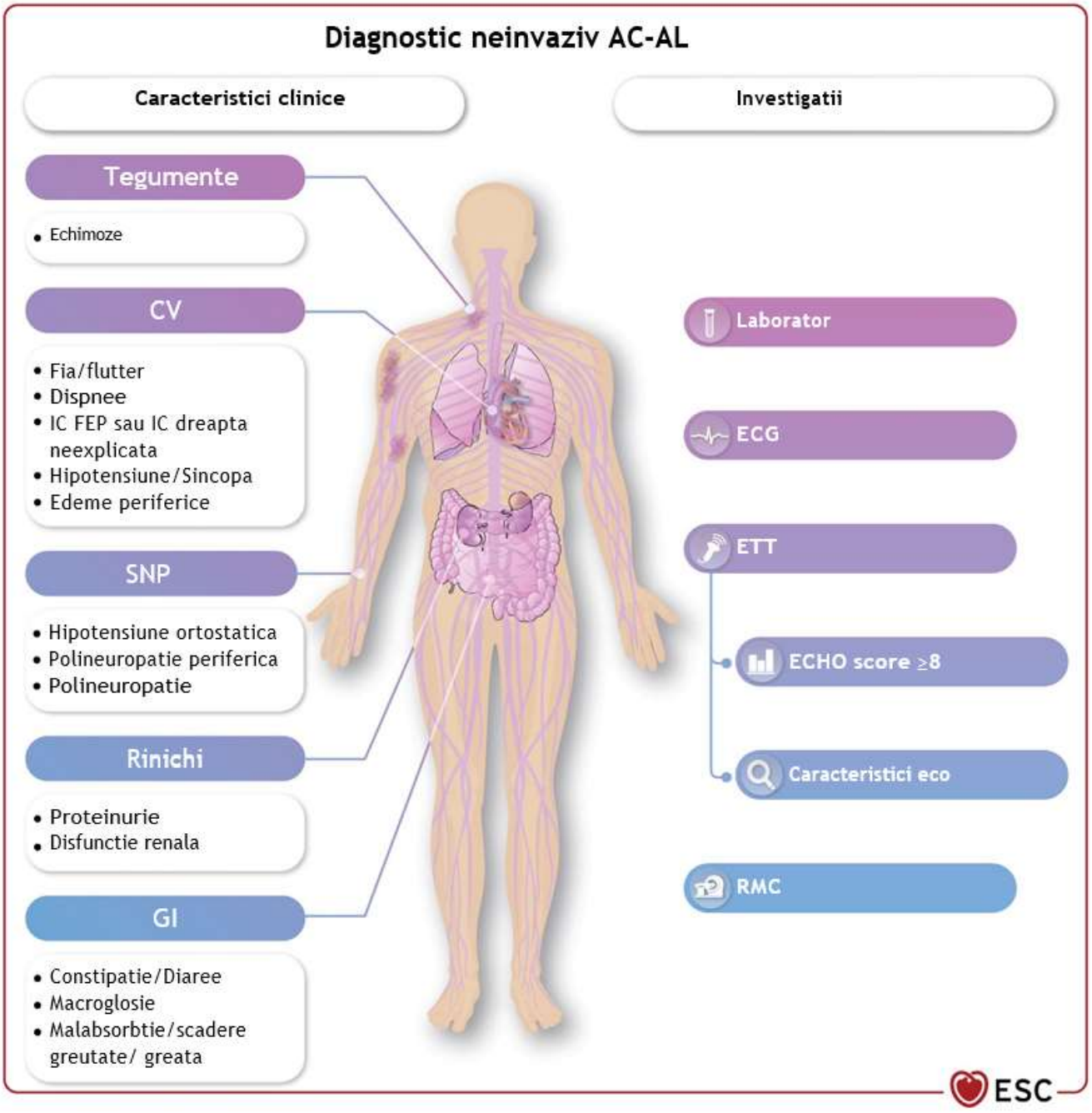

Figura 43 Diagnosticul neinvaziv al amiloidozei cardiace cu lanțuri ușoare. a', viteza diastolică tardivă a inelului mitral, obținută prin imagistica Doppler tisulară; Fia, fibrilație atrială; AL-CA, amiloidoză cardiacă cu lanțuri ușoare amiloid; RMC, rezonanță magnetică cardiacă; CV, cardiovasculare; E, viteza fluxului protodiastolic la nivelul valvei mitrale obținut prin Doppler pulsat; e', velocitate protodiastolică a inelului mitral, obținută prin Doppler tisular; ECG, electrocardiogramă; eco, ecocardiografie; ECV, fracție volum extracelular; GI, gastrointestinal; GLS, deformare longitudinală globală; IC, insuficiență cardiacă; HFpEF, insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție conservată; IVS, sept interventricular; LGE, captare tardivă gadoliniu; VS, ventricul stâng; LVEDD, diametrul enddiastolic al ventriculului stâng;
NT-proBNP, peptid natriuretic de tip N-terminal pro-B; PW, peretele posterior al ventriculului stâng; s', viteza sistolică a inelului tricuspidian obținută prin Doppler tisular; SPEP, electroforeza proteinelor serice; TAPSE, excursie sistolică a planului inelului tricuspidian; TTE, ecocardiografie transtoracică;
UPEP, electroforeza proteinelor urinare. Individual, manifestările clinice și constatările la testele cardiace pentru AL-CA sunt nespecifice. Este necesară integrarea tuturor parametrilor clinici atunci când se evaluează probabilitatea diagnosticului. Laborator: creșterea disproprționată a NT-proBNP; nivelurile de troponină persistent crescute; niveluri anormale ale lanțului ușor liber (AL-CA); SPEP și/sau UPEP (AL-CA) pozitiv. ECG: QRS microvoltat; afectarea precoce a sistemului de conducere; pattern de pseudo-infarct. Ecocardiografie: Grosimea VS inexplicabilă ≥ 12 mm+1 sau 2 modificări caracteristice ecocardiografice sau scor ECHO≥8; revărsat pericardic idiopatic. Scorul ECHO: grosimea relativă a peretelui VS (IVS + PW/LVEDD)>0,6 (3 puncte), Doppler E/e' >11 (1 punct); TAPSE≤ 19 mm (2 puncte); GLS≥ −13% (1 punct); raportul apex bază al strainului sistolic longitudinal >2.9 (3 puncte). Modificări ecocardiografice caracteristice: disfuncție diastolică grad ≥ 2; viteze reduse s', e' și a' (<5 cm/s); GLS redus ≥ −15%. RMC: LGE subendocardică sau transmurală difuză; valori crescute ale T1 nativ; cinetică anormală a gadoliniului ECV≥ 0,40%.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Dozarea biomarkerilor cardiaci reprezintă o etapă esențială în diagnosticarea și evaluarea prognosticului pentru acești pacienți.[797 799] Amiloidoza (AL) cu lanțuri ușoare a fost revizuită pe larg într-un document recent al Grupului de lucru privind Bolile miocardului și pericardului.[290]

Definiția clasică a AL-CA (amiloidoza cardiacă cu lanțuri ușoare) se bazează pe suspiciunea clinică, biomarkeri, ETT, RM cardiac și criterii de scintigrafie nucleară (Figura 43). Creșterea persistentă a troponinei și un NT-proBNP disproporționat ridicat (în general >300 ng/L în absența insuficienței renale sau fibrilației atriale) la parametrii funcției ventriculare pe ETT reprezintă un „red flag" caracteristic pentru AL-CA.[800] O scădere a GLS cu un pattern distinctiv tip „cruțare apicală" (valori normale la nivelul apical al VS) este considerată specifică pentru amiloidoză cardiacă, deși nu este utilă în diferențierea dintre AL cu lanțuri ușoare și amiloidoza cu transtiretină.[801] În plus, GLS≥−15% poate servi ca un factor de prognostic independent de supraviețuire globală scăzută la pacienții cu AL-CA.[802](CTG-RMC) RM cardiac cu captare tardiva de gadolinium) si imagistica parametrică reprezintă un nou standard de aur non-invaziv pentru diagnostic (Figura 43).[803,804] Scintigrafia nucleară poate diferenția între amiloidoza cu transtiretina si AL cu lanțuri ușoare susținută de prezența proteinei monoclonale.[290] Biopsia endomiocardică trebuie luată în considerare la pacienții cu suspiciune de AL cu lanțuri ușoare dacă diagnosticul nu poate fi pus prin RM cardiac.[290] O afecțiune rară care poate coexista cu AL-CA este boala de depunere a lanțului ușoare, care asociază frecvent afectarea renală extinsă și prognostic nefavorabil.[799]

Recent, un sistem de stadializare pentru AL cu lanțuri ușoare a demonstrat impactul prognostic al nivelurilor de cTnT și NT-proBNP.[797] Criteriile de progresie cardiacă sunt definite de progresia NT-proBNP (creștere cu peste >30% și >300 ng/L), progresia cTnT (creștere ≥33%) sau scăderea fracției de ejecție (scădere ≥10%).[805 807] Cu toate acestea, evaluarea răspunsului cardiac la tratament folosind o scădere a nivelurilor NT-proBNP și îmbunătățirea clasei New York Heart Association este încă o provocare.

AL cu lanțuri ușoare duce frecvent la insuficiență cardiacă, aritmii cardiace majore, hipotensiune ortostatică, moarte subită cardiacă și un risc crescut de tromboză arterială și venoasă. Beta-blocantele, IECA, ARB sau ARNi pot să nu fie bine tolerați din cauza hipotensiunii arteriale.[290] Managementul FiA este foarte complex la această populație. Amiodarona este tratamentul antiaritmic preferat, iar Digoxinul trebuie utilizat cu prudență. Anticoagularea este recomandată la toți pacienții AL cu lanțuri ușoare cu FiA independent de scorul CHA2DS2-VASc din cauza riscului protrombotic ridicat, cu excepția cazului în care există contraindicație.[290] În prezent, ghidurile pentru dispozitivele implantate, inclusiv stimulatoare cardiace și ICD, nu oferă recomandări specifice pentru AL cu lanțuri ușoare și deciziile ar trebui individualizate după o discuție multidisciplinara.[811]

Tratamentul optim pentru AL cu lanțuri ușoare se schimbă rapid, iar eficacitatea anumitor terapii combinate continuă să se îmbunătățească.[812,813] Transplantul autolog de celule stem hematopoietice pentru AL cu lanțuri ușoare nu este utilizat universal, dar este o opțiune de tratament viabilă.[814] Terapiile pentru AL cu lanțuri ușoare sunt în evoluție și daratumumab și inhibitorii proteazomali arată rezultate promițătoare.[792,815 817] Observațiile clinice, dar nicio dovadă tip studiu randomizat, sugerează rolul potențial al doxiciclinei în îmbunătățirea supraviețuirii la pacienții cu AL cu lanțuri ușoare. [818,819]

Recomandări Tabel 49 — Recomandări pentru diagnosticarea si monitorizarea AL cu lanțuri ușoare

Recomandări	Clasă[a]	Nivel[b]
Ecocardiografia, Peptidele natriuretice si cTn sunt recomandate pentru diagnosticul AL cu lanțuri ușoare la pacienții cu discrazie.[290,820–822]	I	B
RM cardiac este recomandat la pacienții cu suspiciune de AL cu lanțuri ușoare.[290,803,804]	I	A
Puncția endomiocardică ar trebui luată în considerare la pacienții cu suspiciune de AL cu lanțuri ușoare dacă diagnosticul nu poate fi pus prin RM cardiac.[290]	IIa	C
Monit. ECG a pacienților ar trebui luată în considerare la cei cu risc înalt de AL cu lanțuri ușoare ce necesită inhibitori de proteazomi în timpul primului ciclu de terapie.[c808,811]	IIa	C

cTn – troponina cardiacă; AL – amiloidoza; RM – rezonanță magnetică;
[a]Clasă de recomandare
[b]Nivel de evidență
[c]Conform evaluarii de baza a riscului folosind Heart Failure Association – Cardio-Oncology Society (vezi secțiunea 4)

9.5. Dispozitive cardiace electronice implantabile

RT Radioterapia poate cauza funcționarea defectuoasă a dispozitivelor electronice implantabile cardiace (DCEI).[443,823] Riscul de funcționare defectuoasă a DCEI indusă de radioterapie crește, în general, odată cu doza de radiație,[824,825], deși cel mai puternic predictor al defecțiunii este magnitudinea expunerii la emisia de neutroni din timpul radioterapiei cu fotoni de înaltă energie, definit în mod convențional ca o energie a fasciculului >10 megavolți (MV).[824,826,827] Tratamentul care nu produce neutroni este, prin urmare, preferabil la pacienții cu DCEI.[826,827]

Defecțiunea DCEI indusă de radioterapie se poate manifesta prin: (1) interferență tranzitorie, cu declanșare inadecvată numai în timpul iradierii; (2) o resetare, revenirea la setările de rezervă, recuperabilă cu reprogramarea dispozitivului; și, rareori (3) deteriorarea permanentă a dispozitivului din cauza iradierii directe DCEI.[826,827]

Consecințele clinice ale unei defecțiuni DCEI includ inhibarea stimulării și stimularea inadecvată la frecvența maximă a senzorului.[826] Efectele clinice ale defecțiunii dispozitivului sunt cele mai mari atunci când pacientul este dependent de stimulare. Teoretic, oversensingul ar putea duce la șocuri ICD inadecvate, deși acest lucru nu a fost raportat în literatură.[826]

Studiile mai recente au raportat efecte adverse minime sau deloc ale radioterapiei asupra defecțiunii DCEI. [827,828] Cu toate acestea, deoarece nu este posibil să se prezică comportamentul unui DCEI în cadrul tratamentului prin radioterapie, recomandările generale trebuie urmate pentru minimiza riscul pacientului (Figurile 44–46).[188,824,825]

Pacienții cu DCEI trebuie examinați de către cardiologul/electrofiziologul lor pentru a evalua riscul de funcționare defectuoasă a DCEI și pacienții trebuie informați cu privire la riscurile potențiale ale radioterapiei.[443] Pentru pacienții cu stimulatoare cardiace adaptabile la frecvență, trebuie luată în considerare dezactivarea temporară a senzorului în timpul radioterapiei. Deși inactivarea terapiilor antitahicardice la pacienții cu ICD este recomandată în mai multe publicații, fie prin reprogramare, fie prin aplicarea unui magnet la ICD, este rar efectuată în practica clinică.[826]

DCEI-urile nu trebuie plasate direct în fasciculul radioterapiei, iar doza cumulată nu trebuie să depășească 2 Gy la un stimulator cardiac sau 1 Gy la un ICD.[827] Dacă DCEI este situat pe calea fasciculului de radiații planificat, acesta ar putea interfera și cu tratamentul adecvat al tumorii. Energia fasciculului de fotoni trebuie menținută sub 10 MV, deoarece riscul de funcționare defectuoasă/deteriorare a dispozitivului crește peste acest prag. Dacă sunt necesare doze mai mari sau dacă DCEI nu poate fi ținut în afara fasciculului, ar trebui să se ia în considerare îndepărtarea și relocarea DCEI, deși acest lucru va fi foarte rar necesar. Motivul principal pentru relocarea dispozitivului este acela de a permite tratamentul adecvat prin radioterapie al tumorii, dar ar trebui să se ia în considerare și posibilele defecțiuni/deteriorări

© ESC 2022

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

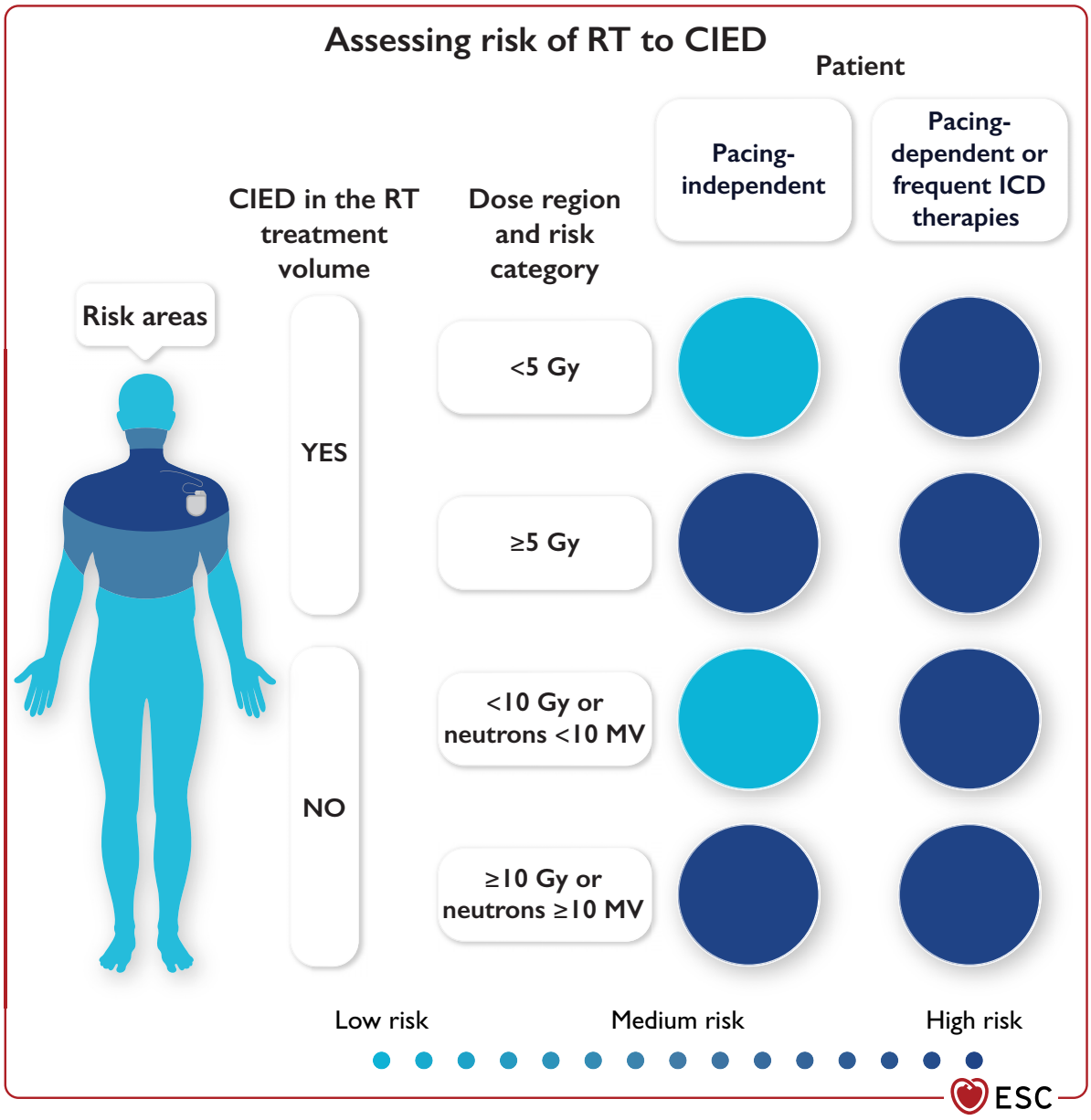

Figure 44 Risk stratification in patients with a cardiac implantable electronic device undergoing radiotherapy. CIED, cardiac implantable electronic device; Gy, Gray; ICD, implantable cardioverter defibrillator; MV, megavolt; RT, radiotherapy.

patients should be informed of the potential risks of RT.[443] For patients with rate-adaptive pacemakers, consideration should be given to temporary deactivation of the sensor during RT. Although inactivation of antitachycardia therapies in patients with ICDs is recommended in several publications, by either reprogramming or application of a magnet to ICDs, it is infrequently performed in clinical practice.[826]

CIEDs should not be placed directly in the RT treatment volume and the cumulative dose should not exceed 2 Gy to a pacemaker or 1 Gy to an ICD.[827] If the CIED is situated in the path of the planned radiation beam, it could also interfere with adequate tumour treatment. The photon beam energy should be kept <10 MV as the risk of device malfunction/damage increases above this threshold. If higher doses are needed or if the CIED cannot be kept out of the beam, consideration should be given to removing and relocating the CIED away from the beam, although this will only very rarely be necessary. The main reason for device relocation is to allow adequate RT treatment of the tumour, but consideration should also be given to possible RT-induced CIED malfunction/damage with consequent need for CIED replacement.[826] However, CIED explant and resiting carries significant risks, including the risk of infection, which may be of

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

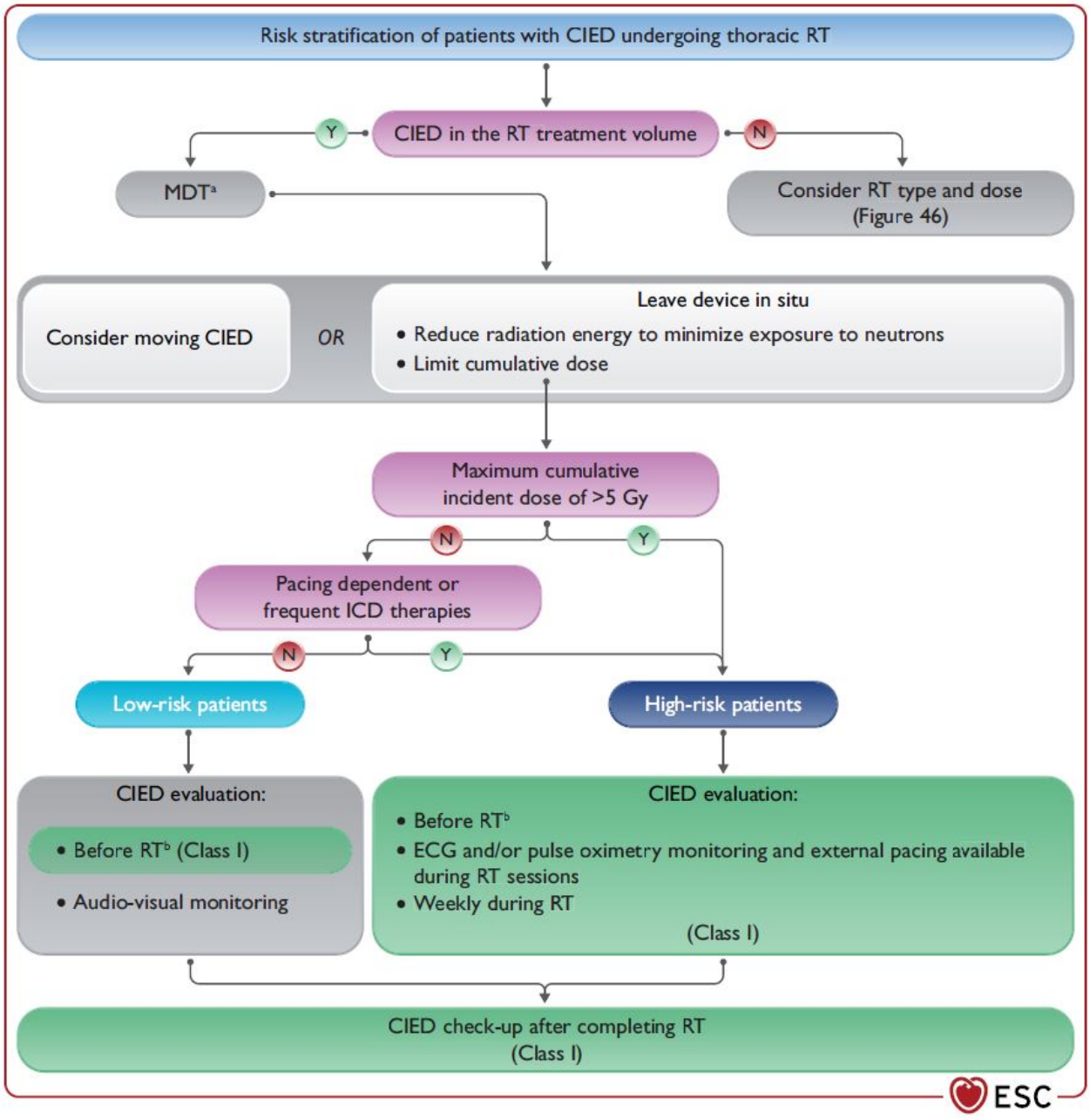

Figure 45 Management of patients with a cardiac implantable electronic device located in the radiotherapy treatment beam. CIED, cardiac implantable electronic device; ECG, electrocardiogram; Gy, Gray; ICD, implantable cardioverter defibrillator; MDT, multidisciplinary team; N, no; RT, radiotherapy; Y, yes. [a]Multidisciplinary discussion must consider: (1) whether the CIED is interfering with the RT dose delivered to the tumour; (2) whether the RT is interfering with CIED function (aim to not exceed 2 Gy to permanent pacemaker and 1 Gy to ICD); (3) risks of moving the CIED: infection (especially in immunocompromised patients), procedural complications (e.g. bleeding with thrombocytopaenia); for younger patients with good prognosis, consider long-term effects of losing an access site (lead extraction/RT-induced thrombosis). [b]If last CIED check ≥ 3 months earlier.

DCEI induse de radioterapie, cu necesitatea înlocuirii DCEI, inclusiv riscul de infecție, care poate fi de importanță deosebită la pacienții care primesc chimioterapie sau cei care sunt imunosupresivi. Pentru majoritatea pacienților la care este planificat tratamentul definitiv al tumorii, raportul risc/beneficiu va favoriza de obicei relocarea dispozitivului, în timp ce pentru pacienții care primesc radioterapie paliativă sau cu comorbidități semnificative, relocarea nu este de obicei necesară.[826] Aceste decizii ar trebui luate de în cadrul unei echipe multidisciplionare împreună cu pacientul. Relocarea dispozitivului nu este recomandată pentru DCEI care primesc o doză incidentă cumulativă maximă de <5 Gy, unde riscul este considerat neglijabil.[826,828]

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

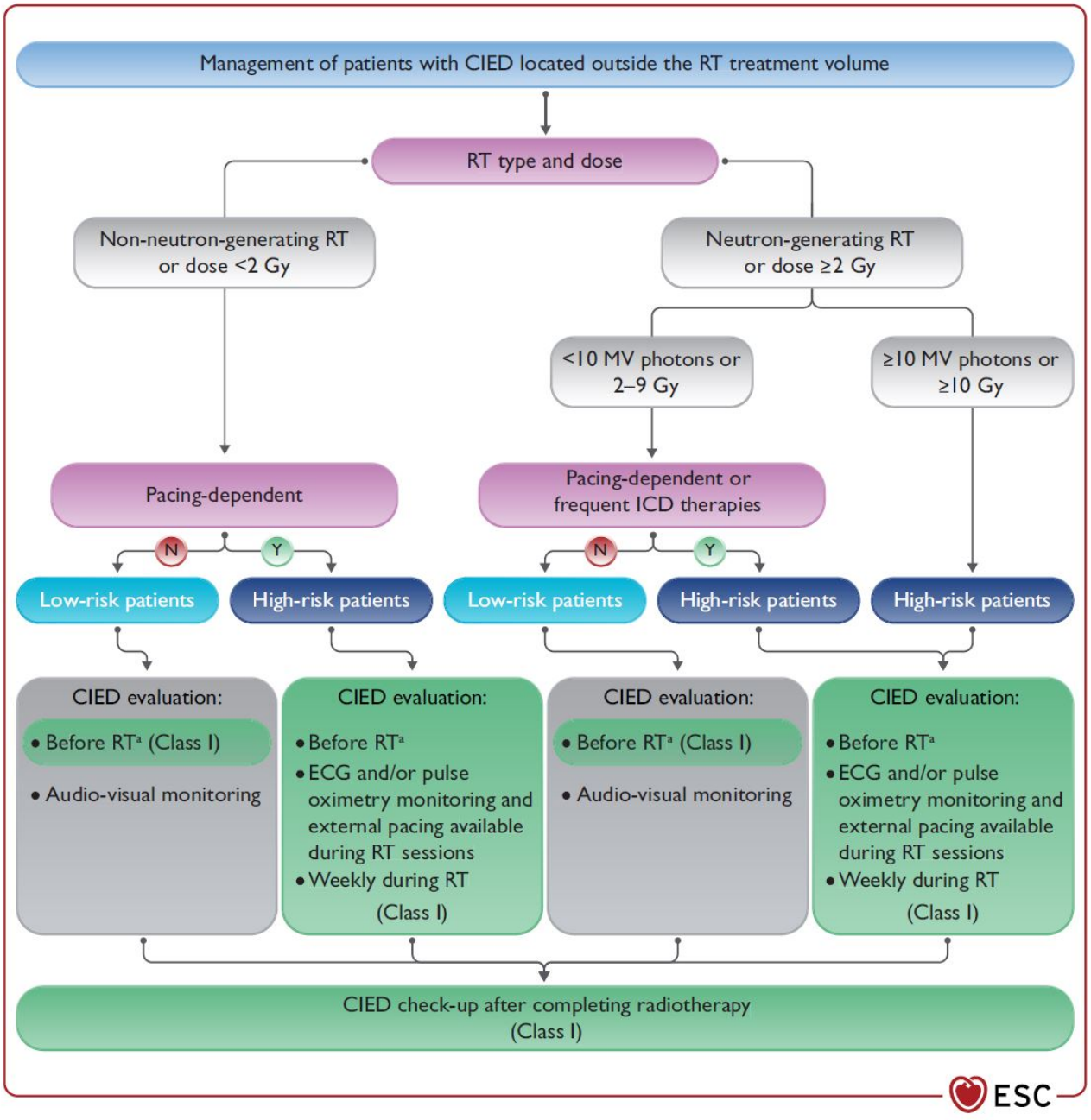

Figure 46 Management of patients with a cardiac implantable electronic device located outside the radiotherapy treatment volume. CIED, cardiac implantable electronic device; ECG, electrocardiogram; Gy, Gray; ICD, implantable cardioverter defibrillator; MV, megavolt; N, no; RT, radiotherapy; Y, yes. [a]If last CIED check ≥3 months earlier.

Trebuie să existe un contact vizual și vocal continuu cu pacientul în timpul fiecărei sesiuni de tratament. DCEI-urile trebuie verificate periodic la pacienții cu ICD, în special cei care primesc o energie a fasciculului de fotoni >10 MV.[827,829] Pentru pacienții care primesc RT cu fascicul de electroni sau kV, evaluarea DCEI in mare parte nu este necesara.[827] Pentru pacienții tratați cu RT cu fascicul de protoni, o atenție specială trebuie acordată componentei de neutroni a fasciculului, deoarece riscul potențial de resetare a DCEI este semnificativ.[824,830] DCEI trebuie verificat peste 2 săptămâni de la terminarea tratamentului RT. Monitorizarea DCEI sistematică la distanță poate fi utilă pentru optimizarea supravegherii pacientului.[831]

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Recommendation Table 50 — Recommendations for risk stratification and monitoring for patients with cardiac implantable electronic devices undergoing radiotherapy

Recommendations	Class[a]	Level[b]
Risk stratification including planned radiation type and energy, dose to CIED, the patient's device type, and pacing dependence is recommended prior to starting treatment.[824,825,827,828]	I	C
In patients undergoing RT, a CIED check is recommended in all patients before and after completing RT, and during RT according to individual risk.[824,826]	I	C
In patients with a CIED undergoing RT at high risk of arrhythmia and/or device dysfunction, ECG monitoring and/or pulse oximetry are recommended during every RT session.[827,829,831]	I	C

© ESC 2022

CIED, cardiac implantable electronic device; ECG, electrocardiogram; RT, radiotherapy.
[a]Class of recommendation.
[b]Level of evidence.

10. Informarea pacientului, comunicarea și autoîngrijirea

Colaborarea dintre cadrele medicale și pacienți este de o importanță deosebită pentru cel mai eficient management al pacienților cu cancer și boală cardiovasculară. Ar trebui folosite un limbaj și o comunicare adecvată pentru a permite pacienților să primească informații clare și exacte despre starea lor astfel încât acestea să reprezinte un rol activ în gestionarea tratamentului lor.[11]

Primul scop al acestui proces este conștientizarea pacientului cu privire la posibila prezență sau dezvoltarea unei boli cardiovasculare, fie în timpul cancerului, fie după o terapie oncologică. Pacienții ar trebui să înțeleagă că boala cardiovasculară și cancerul au în comun mulți factori de risc, iar reducerea riscului este vitală pentru prevenirea cancerului, a recidivelor cancerului și a dezvoltării sau agravării unei boli cardiovasculare în timpul sau după tratament. Pacienții trebuie informați – la sfârșitul chimioterapiei – că sunt necesare un plan de urmărire personalizat și controale regulate pentru a detecta potențialele stadii reversibile ale toxicității cardiovasculare. Educația, consilierea și sprijinul pentru promovarea unui stil de viață sănătos și pentru tratarea factorilor de risc cardiovasculari modificabili ar trebui oferite pacienților cu cancer, pentru a reduce povara complicațiilor în timpul și după terapia oncologică.

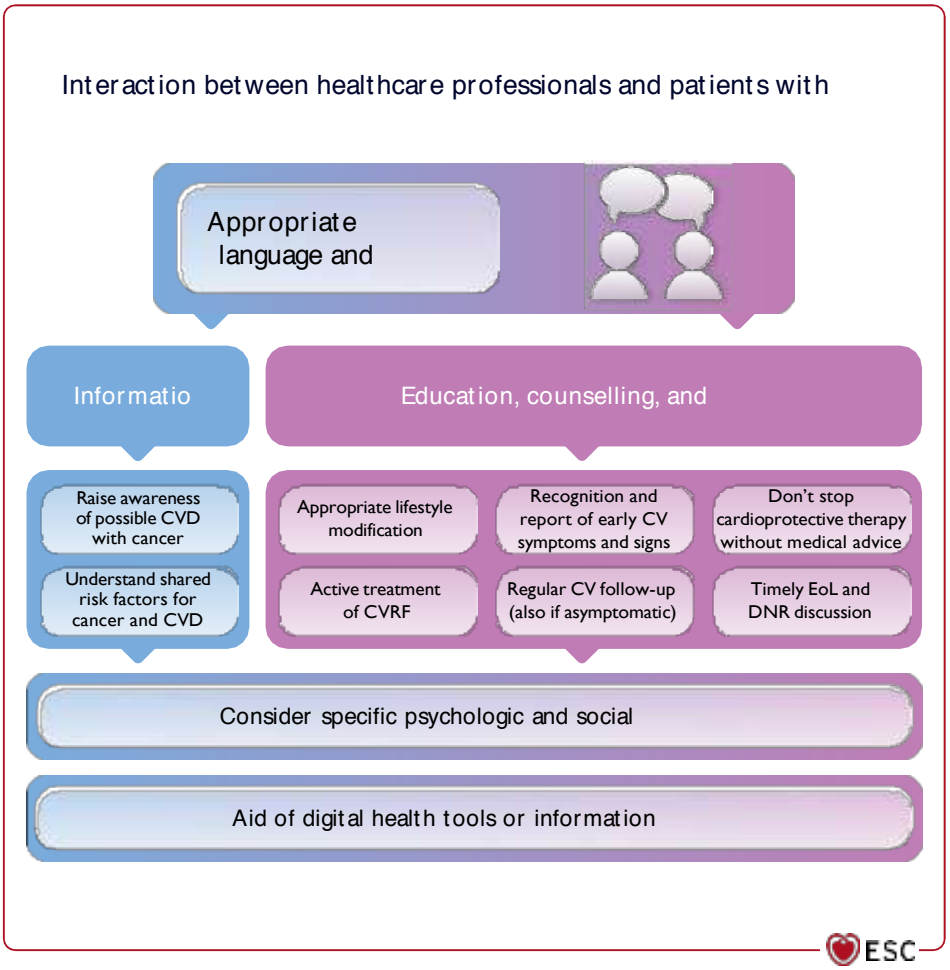

Figure 47 Patient information, communication, and self-management. CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; CVRF, cardiovascular risk factors; DNR, do not resuscitate; EoL, end of life.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Pacienții ar trebui să primească îndrumări pentru a recunoaște și a raporta semnele și simptomele bolii cardiovasculare, pentru a primi un tratament prompt și eficient, în mod ideal fără a interfera cu tratamentul acestora. De asemenea, pacienții trebuie sfătuiți să nu întrerupă terapiile cardioprotectoare fără îndrumare medicală, chiar dacă își recuperează funcția cardiacă. Pentru a ajuta în această sarcină complexă, se pot folosi pliante special concepute pentru acest context[832,833], sau eventual cu ajutorul instrumentelor digitale (Figura 47).

11. Rolul societăților științifice în promovarea și dezvoltarea cardio-oncologiei în medicina modernă

Cardio-oncologia este o subspecialitate care a cunoscut o dezvoltare și o creștere uriașă în ultimii ani odată cu formarea — în aproape toate societățile naționale și internaționale — de grupuri de lucru pentru cardio-oncologie.

Mai mult decât atât, cancerul și asociațiile medicale au dezvoltat un interes din ce în ce mai mare pentru cardio-oncologie. Rolurile importante ale acestor societăți științifice sunt cercetarea clinică, educația și suportul. Planul strategic și misiunea ESC-CCO includ îmbunătățirea prevenției, diagnosticului, tratamentului și managementului toxicității cardiovasculare a terapiei oncologice și îmbunătățirea standardului de îngrijire pentru pacienții cu cancer (Figura 48).

12. Mesaje cheie

Acesta este primul Ghid cardio-oncologic al ESC și conține 272 de recomandări noi:

- Un principiu îndrumător al cardio-oncologiei este integrarea, iar furnizorii de cardio-oncologie trebuie să aibă cunoștințe despre domeniul larg de cardiologie, oncologie și hematologie. Comunicarea între diferiți profesioniști din domeniul sănătății este esențială pentru a optimiza îngrijirea pacienților cu cancer și boală cardiovasculară.
- Programele de cardio-oncologie facilitează tratamentul cancerului prin minimizarea întreruperilor inutile ale terapiei cancerului și a toxicității cardiovasculare a terapiei oncologice pe întregul continuum de îngrijire a cancerului. La pacienții care dezvoltă CTR-CVT, este necesară o discuție multidisciplinara pentru a pune în balanță raportul risc/beneficiu.

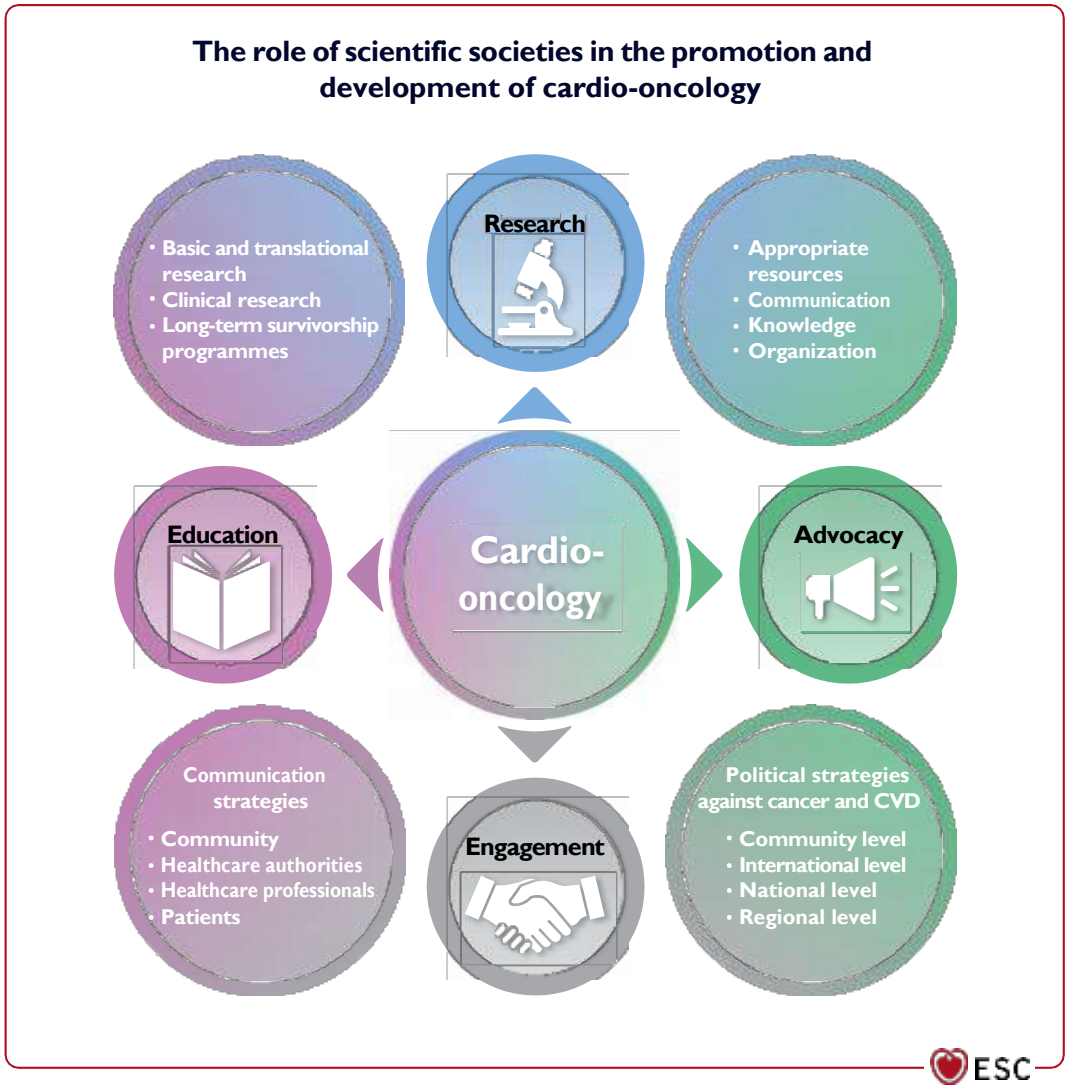

Figure 48 The role of scientific societies in the promotion and development of cardio-oncology. CVD, cardiovascular disease.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

• Există o nouă definiție a toxicității cardiovasculare asociată terapiei oncologice (Tabelul 3).

• Riscul de toxicitate CV este o variabilă dinamică. Acest ghid este structurat pentru a oferi o abordare personalizată a îngrijirii bazată pe riscul inițial de toxicitate CV. Se recomandă o evaluare inițială a riscului CV pentru toți pacienții cu cancer programați să primească o terapie oncologică cu potențial cardiotoxică. Acest lucru permite echipei de oncologie să ia în considerare riscul CV în timp ce face alegeri de tratament, educând pacienții cu privire la acesta și totodată personalizând supravegherea și strategia de urmărire.

• Prevenția primară a toxicității CV din terapia cancerului urmărește să evite sau minimizeze dezvoltarea cardiotoxicității cardiovasculare asociată terapiei oncologice la pacienții fără boală CV.

• Prevenția secundară se referă la intervenția la pacienții cu boală CV pre-existentă, inclusiv CTR-CVT anterioare sau noi. O echipă multidisciplinară este recomandată atunci când pacienții cu cancer au boală CV complexă care poate avea un impact asupra tratamentului oncologic.

• Se recomandă definirea și furnizarea unui plan adecvat de prevenire și supraveghere pentru potențialele complicații CV. Managementul optim al factorilor de risc CV și al BCV preexistente este obligatoriu pentru a facilita terapia oncologică și pentru a îmbunătăți prognosticul pacienților.

• Monitorizarea detaliată în timpul terapiei oncologice – inclusiv ecocardiografia 3D, GLS și biomarkeri cardiaci – sunt esențiale pentru a detecta toxicitatea CV asociată terapiilor specifice cancerului și a riscului de toxicitate CV.

• Recomandările de tratament pentru disfuncția cardiacă asociată tratamentului oncologic în timpul și după terapia cancerului depind de severitatea și simptomele disfuncției cardiace. Sunt furnizate noi îndrumări privind continuarea trastuzumabului la pacienții care dezvoltă disfuncție sistolică moderată asimptomatică (FEVS 40-49%) în timpul începerii medicației cardioprotectoare.

• Este încurajată utilizarea unui algoritm structurat pentru a ghida deciziile cu privire la managementul anticoagulării la pacienții cu cancer care asociază FiA sau trombembolism venos ce cuprind evaluarea TBIP (risc tromboembolic, risc de sângerare, interacțiuni medicamentoase, preferința pacientului).

• După finalizarea tratamentului oncologic, concentrarea echipei de cardio-oncologie se axează pe coordonarea urmăririi pe termen lung. Aceasta începe cu o evaluare de „sfârșit de tratament" în primul an după tratament, ce analizează pacienții cu cancer care au primit terapii oncologice cardiotoxice pentru a reevalua riscul de toxicitate CV și pentru a ghida planificarea supravegherii pe termen lung.

• Un nou algoritm (Figura 37) este furnizat pentru a ghida renunțarea la medicația CV pentru supraviețuitorii patologiilor oncologice..

• Pacienții cu cancer, cei cu cancer în remisiune și familia/îngrijitorii pacientului ar trebui să primească îndrumări pentru a urma un stil de viață sănătos și pentru a recunoaște și raporta semnele și simptomele bolii CV, cu scopul de a primi un tratament prompt și eficient.

• Pacienții trebuie să primească sprijin psihologic atunci când este necesar, informații clare și exacte despre starea lor pentru a juca un rol activ în gestionarea tratamentului și pentru a crește aderarea la tratamentul oncologic și la cel al bolii cardiovasculare.

13. Direcții viitoare

Există un număr redus de servicii de cardio-oncologie dedicate, majoritatea pacienților fiind evaluați în clinicile de cardiologie și din întreaga lume. Investițiile strategice în rețelele de îngrijire cardio-oncologică și furnizarea de servicii de cardio-oncologie sunt necesare pentru a satisface cererea clinică în creștere proiectată în viitorul apropiat[834] și pentru a facilita cercetarea, formarea și activitățile educaționale. Este nevoie urgentă de un curriculum de bază de formare dedicat pentru minim 1 an de pregătire medicală. Poate include: (1) cunoașterea domeniului larg de cardiologie, oncologie și hematologie; (2) Competențe CV pentru prevenirea, supravegherea și gestionarea pacienților cu cancer CTR-CVT în clinicile de cardio-oncologie dedicate ambulatoriului; (3) servicii de consultanță pentru pacienți internați; și (4) timp dedicat pentru a obține competențe în imagistica CV, IC și cardiologie vasculară.

Colaborarea între furnizorii de asistență medicală, clinicieni, autoritățile din domeniul sănătății, organismele de reglementare, grupurile de suport și asociațiile de pacienți este necesară pentru a răspunde nevoilor viitoare (a se vedea Secțiunea 11).

Pe măsură ce acest ghid a fost elaborat, a devenit clar că există o lipsă semnificativă de trialuri randomizate care să ghideze luarea deciziilor, cu multe recomandări susținute de nivel de evidenta C. Acest lucru este complicat de ritmul rapid de dezvoltare al noului tratament oncologic. Prin urmare, sunt necesare un număr mare de pacienți și o urmărire pe o perioada mai lungă de timp, pentru a oferi o putere statistică suficientă și răspunsuri definitive. În viitor, următoarele strategii și domenii de cercetare sunt prioritare:

•Noi modele de studii care să se concentreze pe populațiile de pacienți cu cancer „la risc".

• Validarea instrumentelor actuale de evaluare a riscurilor HFA-ICOS și a algoritmilor de supraveghere.

• Evaluarea noilor tehnologii pentru detectarea precoce a CTRCD (disfuncția cardiacă asociată terapiei oncologice), lărgirea panoului de biomarkeri și recunoașterea petternurilor specifice în afectarea precoce a miocardului.

• Revizuirea scorurilor de risc CV (de exemplu, EuroSCORE II, SCORE2, SCORE2-OP, CHA2DS2-VASc, HAS-BLED, SYNTAX) pentru aplicarea la nivelul populațiilor oncologice.

• Tratamentul optim al toxicității ICI (immune checkpoint inhibitors) CV rezistente la steroizi și efectele CV pe termen lung ale terapiei ICI.

• Criterii de selecție pentru terapiile CV structurale percutanate moderne (TAVI, Mitraclip, dispozitive de ocluzie LAA) și electrofiziologice (ablație) la pacienții cu cancer activ.

• Algoritmi specifici pacientului pentru prevenirea prelungirii intervalului QTc.

• Evaluarea profilurilor genetice în predicția mai specifică CTRCD.

• Identificarea populațiilor de pacienți cu cancer cu CTRCD ușoară sau moderată în timpul tratamentului, care pot renunța în siguranță la medicația CV pe termen lung.

• Modalități optime pentru screeningul pe termen lung al populațiilor de supraviețuitori pentru complicațiile chimioterapiei cu antracicline și radiațiile mediastinale.

• Crearea de registre de cardio-oncologie pentru a colecta „big data" privind populațiile mari de pacienți.

• Aplicarea inteligenței artificiale și a altor noi analize de date pentru a identifica noi pacienți cu cancer expuși riscului și noi parametri care pot prezice riscul de CTR-CVT, răspunsul la intervenții cardioprotectoare specifice și riscul și siguranța pe termen lung pentru a renunța la terapiile CV inițiate în timpul tratamentului oncologic.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

14. Lacune în dovezi

Cancerul și BCV sunt cele două probleme majore de sănătate publică cu mare impact economic și social. În plus, CTR-CVT (toxicitatea cardiovasculară asociată tratamentului oncologic) sunt asociate cu un exces atât al mortalității CV, cât și al mortalității oncologice, mai ales atunci când limitează capacitatea pacienților de a finaliza tratamente eficiente. Cu toate acestea, intersecția dintre cancer și BCV a câștigat doar recent un interes mai larg și multe domenii cu lipsă de dovezi trebuie abordate în cercetările viitoare..

Rolul serviciilor de cardio-oncologie și rețelelor de îngrijire cardio-oncologică

- Dovezi solide cu privire la impactul programelor dedicate cardio-oncologiei și al reabilitării cardio-oncologice asupra prognosticului pacienților cu cancer și al supraviețuitorilor.
- Specificarea rolurilor diferiților profesioniști din domeniul sănătății (inclusiv asistente și farmaciști) în echipele de cardio-oncologie.
- Rețele de îngrijire cardio-oncologică pentru îmbunătățirea managementului pacienților cu cancer și discutarea cazurilor dificile.
- Sprijinul echipei de cardio-oncologie și implicarea în proiectarea studiilor oncologice (inclusiv reprezentanții pacienților).
- Înțelegerea de implicare a pacienților cu cancer în propria lor îngrijire CV (includerea instrumentelor digitale).

Cercetare, educație și formare în cardio-oncologie

- Consens cu privire la definițiile toxicității CV utilizate în studiile oncologice.
- Definirea standardelor pentru monitorizarea toxicității CV în studiile oncologice pentru a evita toxicitățile CV neașteptate atunci când sunt aprobate noi medicamente pentru utilizare clinică.
- Modele de sisteme relevante pentru a permite screening-ul de mare capacitate ale noilor tratamente pentru cancer privind toxicitatea CV.
- Cunoștințe îmbunătățite privind mecanismele de toxicitate CV ale noilor terapii pentru cancer și ICI și tratamentul optim al toxicităților CV.
- Cunoștințe îmbunătățite cu privire la efectele radiațiilor asupra structurilor cardiace specifice și a interacțiunilor dintre cardiotoxicele sistemice, terapie și RT.
- Cercetări suplimentare asupra mecanismelor de bază care leagă BCV și cancerul, cum ar fi o predispoziție genetică la toxicitatea CV.
- Medicină personalizată și utilizarea instrumentelor de "big data" și inteligență artificială.

Stratificarea riscului de toxicitate cardiovasculară

- Dezvoltarea de instrumente de predicție a riscului de toxicitate CV, inclusiv factori de risc legați de tratament și pacient.
- Scoruri de risc de toxicitate CV prospective validate pe baza rezultatelor clinice.
- Cercetări suplimentare privind rolul geneticii în stratificarea riscului de toxicitate CV.
- Validarea parametrilor CPET (VO2max) pentru rezultatul CV la pacienții cu cancer.

Prevenirea, diagnosticarea și gestionarea CTR-CVT

- Creșterea gradului de conștientizare cu privire la beneficiile minimizării riscului CV la pacienții cu cancer pentru a reduce riscul de CTR-CVT.
- Mai multe date despre noile tehnologii (biomarkeri, ecocardiografie avansată, RM cardiac etc.) și profiluri genetice pentru detectarea precoce a toxicității CV.
- Studii prospective care arată impactul asupra rezultatelor și/sau calității vieții (și fragilității) diagnosticului și tratamentului precoce al CTR-CVT.
- Dovezi suplimentare din studii randomizate prospective pentru a defini când cardio-medicamentele protective îmbunătățesc rezultatele pacienților.
- Cercetări suplimentare privind potențialul exercițiilor aerobe de a reduce CTR-CVT.
- Trialuri randomizate controlate ale terapiilor (noi) CV la pacienți cu diferite tipuri de CTR-CVT.

Programe de supraviețuire a cancerului pe termen lung

- Dezvoltarea unor programe optime de urmărire CV după tratamentul oncologic (cercetare privind stratificarea riscului, eficacitatea și frecvența protocoalelor de screening).
- Cele mai bune strategii de screening pentru BCI indusă de radioterapie.
- Cercetări suplimentare privind strategiile de prevenție cardiovasculară pentru supraviețuitorii oncologici pe termen lung.

15. Mesajele ghidului cu „Ce să fac" și „Ce să nu fac"

Recommendări	Clasă[a]	Nivel[b]
Tabelul de recomandări 1 pentru o abordare generală a categorizării riscului de toxicitate cardiovasculară		
Stratificarea riscului de toxicitate CV înainte de începerea terapiei anticancer cu potențial cardiotoxic este recomandată la toți pacienții cu cancer.	I	B
Communicating the results of the CV toxicity risk assessment to the patient and other appropriate healthcare professionals is recommended.	I	C
Se recomandă comunicarea rezultatelor evaluării riscului de toxicitate CV către pacient și altor profesioniști din domeniul sănătății corespunzători.	I	C
Se recomandă ca pacienții clasificați ca risc scăzut de toxicitate CV să continue fără întârziere tratamentul anticancer.	I	C
Se recomandă trimiterea la cardiologie la pacienții cu risc și foarte mare risc înainte de terapia anticanceroasă.	I	C
Se recomandă trimiterea la cardiologie la pacienții cu risc și foarte mare risc înainte de terapia anticanceroasă. evaluarea inițială a riscului de toxicitate CV care necesită terapie anticancer cu potențial cardiotoxic.	I	C

Continued

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Tabelul de recomandări NR 2 pentru evaluarea inițială a electrocardiogramei		
Efectuarea unui ECG este recomandat tuturor pacienților care încep tratamentul pentru cancer ca parte a evaluării inițiale a riscului CV.	I	C
La pacienții cu un ECG inițial anormal, se recomandă trimiterea la un cardiolog.	I	C
Tabelul de recomandări NR 3 pentru evaluarea biomarkerilor cardiaci înainte de terapiile potențial cardiotoxice		
Măsurarea inițială a peptidelor natriuretice și/sau cTn este recomandată tuturor pacienților cu cancer cu risc de disfuncție cardiacă legată de terapia cancerului, dacă acești biomarkeri urmează să fie măsurați în timpul tratamentului pentru a detecta disfuncție cardiacă legată de terapia cancerului.	I	C
Tabelul de recomandări NR 4 pentru modalitățile imagistice cardiace la pacienții cu cancer		
General		
Ecocardiografia este recomandată ca modalitate de primă linie pentru evaluarea funcției cardiace la pacienții cu cancer.	I	C
Ecocardiografia 3D este recomandată ca modalitate ecocardiografică preferată pentru măsurarea FEVS.	I	B
GLS este recomandat la toți pacienții cu cancer care efectuează ecocardiografie, dacă este disponibilă.	I	C
Baseline cardiac imaging prior to potentially cardiotoxic therapies		
Baseline comprehensive TTE is recommended in all patients with cancer at high risk and very high risk of CV toxicity before starting anticancer therapy.	I	C
Recommendation Table 5 for primary prevention of cancer therapy-related cardiovascular toxicity		
Ecocardiografia transtoracica completă inițială este recomandată la tuturor pacienților cu cancer cu risc ridicat și risc foarte ridicat de toxicitate cardiovasculara , înainte de a începe terapie anticanceroasă.	I	C
Tabelul de recomandări NR 5 pentru prevenirea primară a toxicității cardiovasculare legate de terapia cancerului		
Managementul factorilor de risc cardiovasculari conform Ghidurilor ESC 2021 privind prevenirea BCV în practica clinică este recomandat înainte, în timpul și după terapia cancerului.	I	C
Tabelul de recomandări NR 6 pentru prevenirea secundară a toxicității cardiovasculare legate de terapia cancerului		
TTE		
Baseline echocardiography is recommended in all patients with cancer before anthracycline chemotherapy.	I	B
In all adults receiving anthracycline chemotherapy, an echocardiogram is recommended within 12 months after completing treatment.	I	B
Managementul factorilor de risc cardiovasculari conform Ghidurilor ESC 2021 privind prevenirea BCV în practica clinică este recomandat înainte, în timpul și după terapia cancerului.	I	C
Cardiac serum biomarkers		
Tabelul de recomandări NR 6 pentru prevenirea secundară a toxicității cardiovasculare legate de terapia cancerului	I	B
Managementul bolilor cardiovasculare conform Ghidurilor ESC aplicabile este recomandat înainte, în timpul și după terapia cancerului.	I	B
Tabelul de recomandări NR 7 pentru evaluarea riscului inițial și monitorizarea în timpul chimioterapiei cu antracicline și în primele 12 luni după terapie prin ecocardiografie transtoracica		
ETT		
Ecocardiografia standard inițială este recomandată tuturor pacienților cu cancer înaintea chimioterapiei cu antracicline.	I	B
Tuturor adulților care primesc chimioterapie cu antracicline, se recomandă efectuarea unei ecocardiograme în decurs de 12 luni de la finalizarea tratamentului.	I	B
La pacienții cu risc ridicat și foarte ridicat, ecocardiografia este recomandată la fiecare două cicluri și în decurs de 3 luni de la finalizarea tratamentului.	I	C
Biomarkeri cardiaci serici		
Măsurarea inițială a peptidelor natriuretice atriale și cTn este recomandată pacienților cu risc ridicat și foarteridicat înainte de terapiile anti-HER2.	I	C

Continued

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Tabelul de recomandări NR 9 pentru evaluarea și monitorizarea riscului inițial în timpul terapiei cu fluoropirimidină		
Aprecierea riscului CV inițial și evaluarea ce include măsurarea TA, ECG, profilul lipidic, măsurarea HbA1c și SCORE2/SCORE2-OP sau echivalentul, este recomandat înainte de a începe fluoropirimidine.	I	C
O ecocardiografie inițială este recomandată pacienților cu antecedente de BCV simptomatice înainte de începerea tratamentului cu fluoropirimidine.	I	C
Tabelul de recomandări NR 10 pentru evaluarea și monitorizarea riscului de bază în timpul VEGFi		
Monitorizarea tensiunii arteriale		
Măsurarea TA este recomandată pentru pacienții tratați cu VEGFi, bevacizumab sau ramucirumab la fiecare vizită clinică.	I	C
Este recomandată monitorizarea zilnică la domiciliu a TA pentru pacienții tratați cu VEGFi în timpul primului ciclu, după fiecare creștere a dozei de VEGFi și la fiecare 2-3 săptămâni după aceea.	I	C
Monitorizarea ECG		
La pacienții tratați cu VEGFi cu risc moderat sau ridicat de prelungire a intervalului QTc, se recomandă monitorizarea QTc lunar în timpul primelor 3 luni și după aceea la fiecare 3-6 luni.	I	C
Ecocardiografie		
Ecocardiografia standard inițială este recomandată pacienților cu risc ridicat și foarte ridicat tratați cu VEGFi sau bevacizumab.	I	C
Tabelul de recomandări NR 11 pentru evaluarea și monitorizarea riscului inițial în timpul tratamentului cu inhibitori de a doua și a treia generație ai tirozinei-kinazei BCR-ABL		
Evaluarea inițială a riscului CV este recomandată la pacienții care necesită BCR-ABL TKI de a doua sau a treia generație.	I	C
La pacienții tratați cu nilotinib sau ponatinib, se recomandă evaluarea riscului CV la fiecare 3 luni în primul an și la fiecare 6-12 luni luni după aceea.	I	C
Ecocardiografia standard inițială este recomandată pacienților programați să primească dasatinib.	I	C
Tabelul de recomandări 12 pentru evaluarea inițială a riscului și monitorizarea terapiei cu inhibitori ai tirozin kinazei Bruton		
Managementul si monitorizarea TA		
Măsurarea TA este recomandată pentru pacienții tratați cu inhibitori BTK la fiecare vizită clinică.	I	B
Ecocardiografie		
Ecocardiografia standard inițială este recomandată pacienților cu risc crescut programați să primească inhibitori BTK.	I	C
Ecocardiografia transtoracica este recomandată tuturor pacienților care dezvoltă fibrilație atrială în timpul terapiei cu inhibitori BTK.	I	C
Fibrilația atrială		
Screeningul pentru fibrilația atrială prin măsurarea pulsului sau prin ECG este recomandat la fiecare vizită clinică în timpul terapiei cu inhibitori BTK	I	C
Tabelul de recomandări NR 13 pentru evaluarea riscului inițial și monitorizare în timpul terapiilor pentru mielom multiplu		
Monitorizarea TA		
Măsurarea TA este recomandată pentru pacienții tratați cu inhibitori de proteazom la fiecare vizită clinică.	I	C
Markeri serici cardiaci		
Măsurarea peptidelor natriuretice atriale este recomandată înainte de PI la pacienții cu risc ridicat și foarte ridicat.	I	C
Măsurătorile peptidelor natriuretice atriale și cTn sunt recomandate la inițierea terapiei și la fiecare 3-6 luni la pacienții cu AL-CA (Amiloidoza cardiacă cu lanțuri ușoare)	I	B
Ecocardiografia		
Ecocardiografia inițială, inclusiv evaluarea AL-CA, este recomandată tuturor pacienților cu mielom multiplu programați să primească inhibitori de proteazom	I	C

Continued

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Profilaxia TEV		
Dozele terapeutice de HGMM sunt recomandate la pacienții cu MM cu TEV anterior.	I	B
Dozele profilactice de HGMM sunt recomandate pacienților cu MM cu factori de risc legați de TEV (cu excepția TEV anterioare) cel puțin în primele 6 luni de terapie	I	A
Tabelul de recomandări NR 14 pentru evaluarea și monitorizarea riscului inițial în timpul terapiei combinate cu inhibitori RAF și MEK		
Este recomandată monitorizarea TA la fiecare vizită clinică și monitorizarea săptămânală în ambulatoriu în primele 3 luni de tratament și lunar ulterior.	I	C
La pacienții tratați cu cobimetinib/vemurafenib, se recomandă efectuarea unui ECG la 2 și 4 săptămâni după inițierea tratamentului și la fiecare 3 luni după aceea.	I	C
Ecocardiografia inițială este recomandată tuturor pacienților cu risc ridicat și foarte ridicat programați să primească terapie combinată cu inhibitori RAF și MEK .	I	C
Tabelul de recomandări NR 15 pentru evaluarea și monitorizarea riscului inițial în timpul imunoterapiei		
ECG, peptidelor natriuretice atriale și cTn sunt recomandate tuturor pacienților înainte de a începe terapia ICI.	I	B
Ecocardiografia standard inițială este recomandată pacienților cu risc ridicat înainte de începerea terapiei ICI.	I	B
Evaluarea CV este recomandată la fiecare 6-12 luni la pacienții cu risc ridicat care necesită tratament pe termen lung (> 12 luni) cu ICI.	I	C
Tabelul de recomandări NR 16 pentru evaluarea și monitorizarea riscului inițial în timpul terapiei de privare de androgeni pentru cancerul de prostată		
Evaluarea inițială standard a riscului CV și estimarea riscului de BCV fatal și non-fatal pe 10 ani cu SCORE2 sau SCORE2-OP sunt recomandate la pacienții tratați cu ADT fără BCV preexistente.	I	B
ECG-urile inițiale și seriate sunt recomandate la pacienții cu risc de prelungire a intervalului QTc în timpul terapiei ADT.	I	B
Evaluarea anuală a riscului CV este recomandată în timpul ADT.	I	B
Tabelul de recomandări NR 17 pentru evaluarea și monitorizarea riscului inițial în timpul terapiei endocrine pentru cancerul de sân		
Evaluarea inițială a riscului CV și estimarea riscului de BCV fatale și non-fatale pe 10 ani cu SCORE2 sau SCORE2-OP sunt recomandate la pacienții cu cancer de sân care primesc terapii endocrine fără BCV preexistente.	I	C
Evaluarea anuală a riscului CV este recomandată în timpul terapiei endocrine la pacienții cu cancer de sân cu risc crescut la 10 ani de evenimente cardiovasculare (fatale și non-fatale) conform SCORE2/SCORE2-OP.	I	C
Tabelul de recomandări NR 18 pentru evaluarea și monitorizarea riscului inițial în timpul terapiei cu inhibitori ai kinazei 4/6 dependente de ciclină		
Monitorizarea QTc este recomandată la momentul inițial și la 14 și 28 de zile la toți pacienții cu cancer cărora li se administrează ribociclib.	I	A
Monitorizarea QTc este recomandată pacienților tratați cu ribociclib la fiecare creștere a dozei.	I	B
Tabelul de recomandări 19 pentru evaluarea și monitorizarea riscului inițial în timpul inhibitorilor ALK și EGFR		
Evaluarea inițială standard a riscului CV este recomandată pacienților înaintea inițierii inhibitorilor ALK și inhibitorilor EGFR.	I	C
Ecocardiografia inițială este recomandată tuturor pacienților cu cancer înainte de începerea tratamentului cu osimertinib.	I	B
Tabelul de recomandări NR 20 pentru evaluarea și monitorizarea riscului inițial la pacienții cărora li se administrează antigenul himeric al receptorilor celulelor T și terapii cu limfocite cu infiltrare tumorală		
ECG standard, peptidele natriuretice atriale și cTn sunt recomandate tuturor pacienților cu cancer înainte de a începe terapiile CAR-T și TIL.	I	C
O ecocardiografie inițială este recomandată la pacienții cu BCV preexistente înainte de a începe terapiile CAR-T și TIL.	I	C
Măsurarea peptidele natriuretice atriale, cTn și ecocardiografia sunt recomandate la pacienții care dezvoltă CRS (Sindromul de eliberare de citokine) de ASTCT≥2	I	C

Continued

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Tabelul de recomandări NR 21 pentru evaluarea inițială a riscului la pacienți înainte de radioterapie la un volum ce include inima		
Se recomandă evaluarea inițială a riscului CV și estimarea riscului de BCV fatale și non-fatale la 10 ani cu SCORE2 sau SCORE2-OP	I	B
Tabelul de recomandări NR 22 pentru evaluarea inițială a riscului la pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice		
Evaluarea inițială și seriată a riscului CV (la 3 și 12 luni, apoi anual), inclusiv măsurarea TA, ECG, măsurarea lipidelor și HbA1c este recomandat la pacientii cu HSCT.	I	C
Ecocardiografia este recomandată pentru toți pacienții înainte de HSCT.	I	C
Tabelul de recomandări NR 23 pentru gestionarea bolilor cardiovasculare și a toxicității cardiovasculare legate de terapia cancerului la pacienții care primesc tratament anticancer		
Se recomandă evaluarea CV de specialitate pentru diagnosticarea optimă și gestionarea pacienților cu cancer care prezintă toxicitate CV nouă în timpul și după tratamentul cancerului.	I	C
Tabelul de recomandări NR 24 pentru gestionarea disfuncției cardiace legate de tratamentul cancerului în timpul chimioterapie cu antracicline		
CTRCD simptomatic indus de chimioterapia cu antracicline		
Terapia IC este recomandată pacienților care dezvoltă CTRCD simptomatic în timpul chimioterapiei cu antracicline.	I	B
Întreruperea chimioterapiei cu antracicline este recomandată pacienților care dezvoltă CTRCD sever, simptomatici.	I	C
Se recomandă întreruperea temporară a chimioterapiei cu antracicline la pacienții care dezvoltă CTRCD moderat, simptomatici și se recomandă o abordare multidisciplinară cu privire la decizia de reluare.	I	C
Se recomandă o abordare multidisciplinară privind întreruperea versus continuarea chimioterapiei cu antracicline la pacienții care dezvolta CTRCD ușor, simptomatici.	I	C
CTRCD asimptomatic indus de chimioterapie cu antracicline		
Se recomandă întreruperea temporară a chimioterapiei cu antracicline și inițierea terapiei IC la pacienții care dezvoltă CTRCD, asimptomatici, moderat sau sever	I	C
Este recomandată o abordare multidisciplinară în ceea ce privește decizia când se reîncepe terapia, la toți pacienții cu CTRCD moderat sau sever, asimptomatici.	I	C
Continuarea chimioterapiei cu antracicline este recomandată la pacienții asimptomatici care au FEVS≥50% și care au dezvoltat o scădere semnificativă a GLS sau o creștere a troponiei sau PNA > limita superioara a normalului	I	C
Tabelul de recomandări NR 25 pentru gestionarea disfuncției cardiace legate de tratamentul cancerului în timpul terapiilor ce țintesc HER2		
CTRCD simptomatic indus de terapiile ce țintesc HER2		
Terapia IC este recomandată pacienților simptomatici care dezvoltă CTRCD moderat până la sever, cu FEVS< 50% în timpul tratamentului anti-HER2.	I	B
Se recomandă întreruperea temporară a tratamentului anti-HER2 la pacienții simptomatici care dezvoltă CTRCD moderat sau sever, iar decizia de reluare a terapiei trebuie să se bazeze pe o abordare multidisciplinară după ameliorarea funcției VS și a simptomelor de IC.	I	C
La pacienții simptomatici care dezvoltă CTRCD ușor, terapia IC și o abordare multidisciplinară în ceea ce privește decizia de a continua vs. întreruperea a terapiei țintite HER2.	I	C
CTRCD asimptomatic indus de terapie țintită HER2		
Întreruperea temporară a terapiei împotriva HER2 și inițierea terapiei IC este recomandată la pacienții asimptomatici care dezvoltă CTRCD severă.	I	C
Se recomandă o abordare multidisciplinară în ceea ce privește decizia de a relua tratamentul împotriva HER2 la pacienții asimptomatici cu CTRCD severa.	I	C
Continuarea terapiei țintite HER2 este recomandată la pacienții asimptomatici care dezvoltă CTRCD ușoară (LVEF≥50%) cu indicație de monitorizare cardiacă mai frecventă.	I	C
ACE-I/ARA și beta-blocantele sunt recomandate la pacienții asimptomatici care dezvoltă CTRCD moderată (LVEF 40-49%) în timpul tratamentului anti- HER2.	I	C
Tabelul de recomandări NR 26 pentru diagnosticul și managementul miocarditei asociate cu inhibitori ai punctelor de control imun		
cTn, ECG și imagistica CV (ecocardiografie și IRM) sunt recomandate pentru a diagnostica miocardita asociată ICI .	I	B
La pacienții cu suspiciune de miocardită asociată cu ICI, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu ICI până la confirmarea sau infirmarea diagnosticului.	I	C

Continued

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Se recomandă întreruperea tratamentului cu ICI la pacienții la care se confirma diagnosticul de miocardită asociată ICI	I	C
Pentru toți pacienții cu miocardită simptomatică asociată ICI este recomandată monitorizarea ECG continuă în timpul fazei acute pentru a evalua apariția unui nou bloc AV și tahiaritmii.	I	C
Corticosteroizii precoce în doze mari sunt recomandați la pacienții cu cancer și miocardită asociată ICI confirmată.	I	C
Se recomandă continuarea administrării de corticosteroizi în doze mari pentru tratamentul miocarditei asociate ICI până la dispariția simptomelor, ameliorarea disfuncției sistolice de VS, a anomaliilor de conducere și reducere semnificativă a cTn.	I	C
Admiterea la terapie intesiva (nivel 3), tratament cu metilprednisolon i.v. și tratament optim CV, inclusiv suport mecanic (când este indicat) este recomandat pacienților cu miocardită fulminantă asociată ICI.	I	C
Se recomandă o dicuția in comisia multidisciplinară înainte de reluarea tratamentului cu ICI la pacienții selectați cu miocardită anterioară asociată ICI.	I	C
Tabelul de recomandări NR 27 pentru diagnosticul și managementul sindromului Takotsubo la pacienții cu cancer		
Se recomandă angiografia coronariană (invazivă sau angio-CT coronarian) pentru a exclude SCA.	I	C
Se recomandă RM cardiac pentru a exclude miocardita și IM.	I	B
Medicamentele care prelungesc intervalul QT nu sunt recomandate în timpul fazei acute ale sindromului Takotsubo.	III	C
Tabelul de recomandări NR 28 pentru managementul sindroamelor coronariene acute la pacienții care primesc tratament anticancer		
Se recomandă o strategie invazivă la pacienții cu cancer care prezintă STEMI sau SCA fara supradenivelare de segment ST la risc inalt, cu speranță de viață ≥6 luni.	I	B
Se recomandă întreruperea temporară a terapiei pentru cancer la pacienții la care terapia cancerului este suspectată ca o cauză contributivă.	I	C
La pacienții cu cancer, trombocitopenie și SCA, aspirina nu este recomandată dacă trombocitele sunt < 10 000/μL.	III	C
La pacienții cu cancer, trombocitopenie și SCA, clopidogrelul nu este recomandat dacă trombocitele sunt < 30 000/μL , iar prasugrel sau ticagrelor nu sunt recomandate dacă trombocitele sunt <50 000/μL.	III	C
Tabelul de recomandări NR 29 pentru managementul sindroamelor coronariene cronice la pacienții care primesc tratament anticancer		
Individualized duration of DAPT is recommended in patients with cancer with CCS following revascularization, based upon thrombotic/ischaemic and bleeding risk, type and stage of cancer, and current cancer treatment.	I	C
Tabelul de recomandări NR 30 pentru managementul bolilor valvulare cardiace la pacienții care primesc tratament anticancer		
La pacienții cu cancer și boală cardiacă valvulară severă preexistentă, se recomandă managementul conform Ghidurilor 2021 ESC/EACTS pentru managementul bolilor valvulare, luând în considerare prognosticul cancerului și preferințele pacientului.	I	C
La pacienții cu cancer care dezvoltă noi boli valvulare în timpul terapiei pentru cancer, se recomandă managementul conform Ghidurilor 2021 ESC/EACTS pentru managementul bolilor cardiace valvulare, luând în considerare prognosticul cancerului și comorbiditățile pacientului.	I	C
Tabelul de recomandări NR 31 pentru managementul fibrilației atriale la pacienții care primesc tratament anticancer		
Se recomandă anticoagularea pe termen lung pentru prevenirea accidentului vascular cerebral/tromboembolismului sistemic la pacienții cu cancer cu FiA și.	I	C
Se recomandă reevaluarea riscului tromboembolic și de sângerare în timpul urmăririi pacienților cu cancer si FiA.	I	C
Terapia antiplachetară sau HGMM profilactic nu sunt recomandate pentru prevenirea accidentului vascular cerebral sau a tromboembolismului sistemic la pacienții cu FiA și cancer.	III	C
Tabelul de recomandări NR 32 pentru gestionarea sindromului de QTc lung și aritmiilor ventriculare la pacienții care primesc tratament anticancer		
Cum se gestionează prelungirea intervalului QTc la pacienții cu cancer		
Întreruperea terapiei pentru cancer care prelungește QTc este recomandată la pacienții care dezvoltă torsada varfurilor sau tahicardii ventriculare susținute în timpul tratamentului.	I	C
Întreruperea temporară a terapiei pentru cancer care prelungește QTc este recomandată la pacienții asimptomatici care dezvoltă QTcF ≥500 ms, iar monitorizarea prin ECG trebuie repetată la fiecare 24 de ore până la rezolvarea prelungirii QTcF.	I	C
Se recomandă retragerea imediată a oricărui medicament daunător și corectarea anomaliilor electrolitice și a altor factori de risc la pacienții cu cancer care dezvoltă QTcF≥500 ms.	I	C
Monitorizarea ECG săptămânală este recomandată la pacienții asimptomatici cu cancer cu QTcF 480–500 ms care sunt tratați cu terapia anticanceroasa care prelungește QT	I	C

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Este recomandat un ECG cu 12 derivații după orice creștere a dozei de terapie pentru cancer care prelungește QTc.	I	C
Reînceperea terapiei pentru cancer care prelungește QTc		
Se recomandă o discuție multidisciplinară înainte de reluarea medicamentelor care prelungesc QTc la pacienții care au dezvoltat o prelungire semnificativă a QTcF, pentru a discuta despre tratamente alternative pentru cancer.	I	C
Monitorizarea ECG săptămânală în primele 4-6 săptămâni și ulterior lunar, este recomandată la pacienții cu cancer după reînceperea terapiei care prelungește QTc.	I	C
Tabelul de recomandări NR 33 pentru managementul hipertensiunii arteriale la pacienții care primesc tratament anticancer		
General		
Este recomandat tratamentul eficient al hipertensiunii arteriale induse de terapia cancerului pentru a preveni întreruperea tratamentului cancerului și complicațiile cardiovasculare .	I	C
Se recomandă ținta TA de <140 mmHg sistolică și <90 mmHg diastolică în timpul terapiei pentru cancer.	I	C
Se recomandă evaluarea cancerului și a riscului CV dacă TA sistolica este ≥180 mmHg sau TA diastolică este ≥110 mmHg, iar orice terapie a cancerului asociată cu hipertensiunea arterială trebuie amânată sau întreruptă temporar până când TA este controlată la valori <160 mmHg (sistolic) și <100 mmHg (diastolic).	I	C
Tratamentul hipertensiunii arteriale induscăde terapia cancerului		
IECA sau sartanii sunt medicamentele antihipertensive de primă linie recomandate pentru managementul TA la pacienții cu cancer.	I	B
Blocantele canalelor de calciu dihidropiridinice sunt recomandate ca medicamente antihipertensive de linia a doua pentru pacienții cu cancer cu TA necontrolată.	I	C
Terapia combinată cu IECA sau sartani și blocante de calciu dihidropiridinice este recomandată la pacienții cu cancer TA sistolica ≥160 mmHg și TA diastolică ≥100 mmHg	I	C
Diltiazem și verapamil nu sunt recomandate pentru tratarea hipertensiunii arteriale la pacienții cu cancer din cauza interacțiunii medicamentoase.	III	C
Tabelul de recomandări NR 34 pentru managementul tromboembolismului venos la pacienții care primesc tratament anticancer		
Apixaban, edoxaban sau rivaroxaban sunt recomandate pentru tratamentul TEV simptomatic sau incidental la pacienții cu cancer fără contraindicații.	I	A
HGMM sunt recomandate pentru tratamentul TEV simptomatic sau incidental la pacienții cu cancer cu număr de trombocite > 50 000/μL.	I	A
TEV asociat cateterului		
Durata anticoagulării la pacienții cu cancer cu TEV asociată cateterului este recomandată pentru minim 3 luni și se va continua mai mult de 3 luni dacă cateterul rămâne in situ.	I	C
Tabelul de recomandări NR 35 pentru profilaxia tromboembolismului venos în timpul tratamentului anticancer		
Profilaxia prelungită cu HGMM timp de 4 săptămâni postoperator este recomandată pentru pacienții cu cancer care suferă intervenții chirurgicale majore prin procedee clasice sau chirurgie laparoscopică abdominală sau pelviană, care au risc scăzut de sângerare și risc mare de TEV.	I	B
Terapia profilactică cu HGMM pentru prevenirea primară a TEV este indicată pacienților spitalizați cu cancer sau cei cu repaus la pat prelungit sau cu mobilitate redusă, în absența sângerării sau a altor contraindicații.	I	B
Este recomandat dialogul cu pacientul despre beneficiile și atenționările relative, prognosticul cancerului, costul medicamentelor și durata tratamentului înainte de anticoagularea profilactică pentru prevenirea primară a TEV.	I	C
Tabelul de recomandări NR 36 pentru managementul bolii arterelor periferice în timpul tratamentului anticancer		
La pacienții care dezvolta de novo boala arterială periferică simptomatică, este recomandată o abordare multidisciplinară în ceea ce privește decizia de a continua vs întrerupe terapia anticancer cauzatoare.	I	C
Tabelul de recomandări NR 37 pentru managementul hipertensiunii pulmonare în timpul tratamentului anticancer		
Cateterism cardiac drept și întreruperea tratamentului cu dasatinib sunt recomandate la pacienții simptomatici sau asimptomatici care dezvoltă creșterea Vmax tricuspidian peste 3.4 m/s.	I	C
La pacienții cu HTP confirmată indusă de dasatinib sau la pacienții asimptomatici cu Vmax tricuspidian 3,4 m/s nou descoperit, este recomandat un alternativ al inhibitorului BCR-ABL după ce Vmax tricuspidian < 2,8 m/s.	I	C
Tabelul de recomandare NR 38 pentru managementul bolilor pericardice la pacienții care primesc tratament anticancer		
General		
Se recomandă diagnosticul și managementul pericarditei acute la pacienții cu cancer pe baza Ghidurilor ESC 2015 pentru diagnosticul și managementul bolilor pericardice și este necesară o discuție multidisciplinară înainte de întreruperea terapiei pentru cancer.	I	C

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Diagnosticul și managementul pericarditei asociate ICI		
Imagistica cardiacă multimodală (ecocardiografie, RM cardiac, CT), ECG și măsurarea biomarkerilor cardiaci sunt recomandate pentru confirmarea diagnosticului, evaluează consecințele hemodinamice ale bolii pericardice și exclude miocardita asociată.	I	C
Prednisolonul și colchicina sunt recomandate pacienților cu pericardită asociată ICI.	I	C
Este recomandată întreruperea tratamentului cu ICI la pacienții cu pericardită confirmată asociată ICI , cu revărsat pericardic moderat până la sever .	I	C
Se recomandă o discuție multidisciplinară înainte de reluarea tratamentului ICI.	I	C
Tabelul de recomandări 39 pentru evaluarea riscului cardiovascular al terapiei end-of-cancer		
Se recomandă educarea și sprijinirea pacienților cu cancer pentru a face alegeri adecvate pentru stilul de viață sănătos.	I	C
Se recomandă educația pacienților cu cancer cu privire la recunoașterea semnelor și simptomelor precoce ale BCV.	I	C
Evaluarea FRCV este recomandată în primul an după terapia cancerului și ulterior, conform Ghidurilor ESC 2021 privind Prevenirea BCV în practica clinică.	I	B
La pacienții asimptomatici cu risc ridicat, ecocardiografia și biomarkerii serici cardiaci sunt recomandate la 3 și 12 luni după finalizarea terapiei cancerului.	I	B
Se recomandă evaluarea cardiologică a pacienților cu cancer cu noi simptome cardiace sau noi modificări asimptomatice ecocardiografice și/sau ale biomarkerilor serici cardiaci la sfârșitul evaluării terapiei.	I	C
Continuarea pe termen lung a medicației cardiace este recomandată la pacienții care dezvoltă CTRCD sever în timpul terapiei pentru cancer.	I	C
Urmărirea CV și optimizarea tratamentului sunt recomandate la pacienții care au dezvoltat hipertensiune arterială legată de TKI în timpul terapiei cancerului.	I	C
Urmărirea CV și optimizarea tratamentului sunt recomandate la pacienții care au dezvoltat toxicități vasculare în timpul terapiei pentru cancer.	I	C
Urmărirea ECG este recomandată la pacienții care au dezvoltat prelungirea intervalului QT sau LQTS în timpul terapiei pentru cancer.	I	C
Tabelul de recomandări NR 40 pentru supravegherea cardiovasculară la adulții asimptomatici care sunt supraviețuitori după ce au suferit de cancer în copilărie sau adolescență		
Este recomandată educația adulților care sunt supraviețuitori ai cancerului suferit in copilărie și adolescenți care au fos tratați cu antracicline, mitoxantronă și/sau RT la un volum care include inima și a furnizorilor lor de asistență medicală în ceea ce privește riscul lor CV crescut.	I	B
Screeningul anual pentru FRCV modificabili este recomandat la adulții care sunt suprviețuitori ai cancerului din copilărie și adolescență tratați cu antracicline, mitoxantronă și/sau RT la un volum care include inima.	I	C
Evaluarea CV este recomandată femeilor înainte de sarcină sau în primul trimestru ,care sunt supraviețuitoare ale cancerului din copilărie și/sau adolescență.	I	C
Tabelul de recomandări NR 41 pentru supravegherea cardiovasculară la adultil supraviețuitori de cancer asimptomatici		
Evaluarea anuală a riscului CV, inclusiv ECG și NT-proBNP, și managementul FRCV este recomandată la supraviețuitorii cancerului care au fost tratați cu un medicament pentru cancer potențial cardiotoxic sau prin RT.	I	B
Se recomandă restratificarea riscului de toxicitate CV la 5 ani după terapie pentru a organiza urmărirea pe termen lung.	I	C
Tabelul de recomandări NR 42 pentru supraviețuitorii adulți de cancer care dezvoltă târziu disfuncție cardiacă legată de terapia cancerului după ce au primit terapie pentru cancer care este cardiotoxică		
IECA/sartanii și/sau beta-blocantele sunt recomandate la adulții supraviețuitori cu CTRCD moderat asimptomatic.	I	C
Tabelul de recomandări NR 43 pentru supraviețuitorii adulți dupa cancer cu boală coronariană		
Sindrom coronarian asimptomatic indus de radiații detectat în timpul supravegherii		
Testele de stres non-invazive sunt recomandate la supraviețuitorii cancerului cu sindrom coronarian nou moderat sau sever indus de radiații , detectat prin angio-CT coronarian, pentru a ghida managementul ischemiei.	I	C
Se recomandă o discuție în echipa multidisciplinară pentru luarea deciziilor clinice la pacienții cu CAD indusă de radiații și care prezintă ischemie inductibilă sau sindrom coronarian sever ce include trunchi coronarei stângi .	I	C

Continued

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Sindrom coronarian simptomatic		
La pacienții supraviețuitori ai cancerului cu sindrom coronarian indus de radioterapie la care se ia în considerare CABG, se recomandă evaluarea preoperatorie a viabilității LIMA și RIMA, accesul venos și vindecarea plăgii sternale.	I	C
Tabelul de recomandări NR 44 pentru supraviețuitorii adulți de cancer cu boală valvulară		
Se recomandă o abordare multidisciplinară pentru a discuta și a defini riscul chirurgical la pacienții supraviețuitori ai cancerului cu boala cardiacă valvulară severă.	I	C
Tabelul de recomandări NR 46 pentru monitorizarea cardiovasculară la supraviețuitorii de cancer în timpul sarcinii		
La femeile supraviețuitoare ale cancerului, se recomandă consiliere și management înainte de sarcină, în timpul sarcinii și în preajma nașterii de către o comisie multidisciplinară.	I	C
Se recomandă o evaluare CV inițială ce include anamneza, examen fizic, ECG, NT-proBNP și ecocardiografie la femeile supraviețuitoare cu antecedente de CTRCD care au în vedere sarcina.	I	C
O evaluare CV, inclusiv ecocardiografie, este recomandată la 12 săptămâni de sarcină la femeile supraviețuitoare ale cancerului care sunt fie cu risc ridicat, fie au primit terapie pentru cancer potențial cardiotoxică și nu a avut o evaluare CV inițială.	I	C
Tabelul de recomandări NR 47 pentru evaluarea și monitorizarea cardiovasculară a gravidelor cu cancer		
Este recomandat managementul de către o comisie multidisciplinară (pregnancy heart team) într-un centru cu experiență, pentru femeilor însărcinate cu cancer care necesită terapie potențial cardiotoxică a cancerului.	I	C
Se recomandă evaluarea cardiacă înainte de inițierea terapiei potențial cardiotoxică la gravide și trebuie să includă anamneza, examen clinic, ECG și ecocardiografie.	I	C
Tabelul de recomandări NR 48 pentru bolile cardiace valvulare carcinoide		
Ecocardiografia este recomandată pentru depistarea afectării cardiace carcinoide la toți pacienții cu sindrom carcinoid și niveluri crescute de peptide natriuretice atriale și/sau semne clinice ale bolii cardiace carcinoide și pentru supraveghere la fiecare 3 sau 6 luni, în funcție de severitatea și implicarea cardiacă și starea clinică.	I	B
O discuție multidisciplinară pentru managementul optim pentru prevenirea crizei carcinoide este recomandată înaintea oricărei intervenții cardiace invazive sau proceduri chirurgicale.	I	C
Chirurgia de înlocuire vakvulară este recomandată la pacienții simptomatici cu boală vavulară carcinoidă tricuspidiană sau pulmonară severă și o supraviețuire ≥12 luni.	I	C
Intervenția chirurgicală de înlocuire sau reparare a valvei este recomandată la pacienții simptomatici cu boală cardiacă valvulară carcinoidă mitrală sau aortică severă și o supraviețuire așteptată de ≥12 luni	I	C
Tabelul de recomandări NR 49 pentru diagnosticul și monitorizarea amiloidozei cardiace cu lanț ușor de amiloid		
Ecocardiografia, peptidele natriuretice și cTn sunt recomandate pentru diagnosticul de AL-CA la pacienții cu discraza celulelor plasmatice.	I	B
RM cardiac este recomandată la pacienții cu suspiciune de AL-CA.	I	A
Tabelul de recomandări NR 50 pentru stratificarea riscului și monitorizarea pacienților cu dispozitive cardiace electronice implantabile supuse radioterapiei		
Stratificarea riscului, inclusiv tipul și energia radiațiilor, doza către dispozitivul cardiac electronic implantabil, tipul de dispozitiv al pacientului și dependența de stimulare este recomandat înainte de începerea tratamentului.	I	C
La pacienții supuși RT, se recomandă controlul dispozitivelor cardiace electronice implantabile tuturor pacienților înainte și după terminarea RT și în timpul RT în funcție de riscul individual.	I	C
La pacienții cu dispozitive cardiace electronice implantabile supuși RT cu risc crescut de aritmii și/sau disfuncție a dispozitivului, monitorizarea ECG și/sau pulsoximetria sunt recomandate în timpul fiecărei sesiuni de RT.	I	C

3D, three-dimensional; ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ACS, acute coronary syndromes; ADT, androgen deprivation therapy; AF, atrial fibrillation; AL-CA, amyloid light-chain cardiac amyloidosis; ALK, anaplastic lymphoma kinase; ARB, angiotensin receptor blocker; ASTCT, American Society for Transplantation and Cellular; AV, atrioventricular; BC, breast cancer; BCR-ABL, breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus; BP, blood pressure; BTK, Bruton tyrosine kinase; CABG, coronary artery bypass graft; CAD, coronary artery disease; CAR-T, chimeric antigen receptor T cell; CCB, calcium channel blockers; CCS, chronic coronary syndromes; CCTA, coronary computed tomography angiography; CHA_2DS_2-VASc, Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years (2 points), Diabetes mellitus, Stroke (2 points)—Vascular disease, Age 65–74 years, Sex category (female); CIED, cardiac implantable electronic device; CMR, cardiac magnetic resonance; CRS, cytokine release syndrome; CT, computed tomography; cTn, cardiac troponin; CTRCD, cancer therapy-related cardiac dysfunction; CS, cancer survivors; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; CVRF, cardiovascular risk factors; DAPT, dual antiplatelet therapy; EACTS, European Association for Cardio-Thoracic Surgery; ECG, electrocardiogram; EGFR, epidermal growth factor receptor; ESC, European Society of Cardiology; GLS, global longitudinal strain; HbA1c, glycated haemoglobin; HER2, human epidermal receptor 2; HF, heart failure; HSCT, haematopoietic stem cell transplantation; ICI, immune checkpoint inhibitors; ICU, intensive care unit; i.v., intravenous; LIMA, left internal mammary artery; LMWH, low-molecular-weight heparins; LQTS, long QT syndrome; LV, left ventricular; LVEF, left ventricular ejection fraction; MDT, multidisciplinary team; MEK, mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; MI, myocardial infarction; MM, multiple myeloma; NP, natriuretic peptides; NSTE-ACS, non-ST-segment elevation acute coronary syndromes; PAD, peripheral artery disease; PAH, pulmonary arterial hypertension; PI, proteasome inhibitors; QTc, corrected QT interval; QTcF, corrected QT interval using Fridericia correction; RAF, rapidly accelerated fibrosarcoma; RIMA, right internal mammary artery; RT, radiotherapy; SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Estimation 2—Older Persons; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction; TdP, torsade de pointes; TIL, tumour-infiltrating lymphocytes; TKI, tyrosine kinase inhibitors; TTE, transthoracic echocardiography; TTS, Takotsubo syndrome; TRV, tricuspid regurgitation velocity; ULN, upper limit of normal; VEGFi, vascular endothelial growth factor inhibitors; VHD, valvular heart disease; VTE, venous thromboembolism.

[a]Class of recommendation.

[b]Level of evidence.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

© ESC 2022

16. Indicatori de calitate pentru cardio-oncologie

Indicatorii de calitate (QIs) sunt instrumente care pot fi utilizate pentru a evalua calitatea îngrijirii, inclusiv structura, procesul și rezultatele îngrijirii. Ei pot servi, de asemenea, ca un mecanism de îmbunătățire a aderării la recomandările ghidului , prin inițiative de îmbunătățire a calității și evaluarea comparativă a furnizorilor de îngrijire. Ca atare, rolul QIs în îmbunătățirea îngrijirii și a rezultatelor pentru BCV este din ce în ce mai mult recunoscut de autoritățile medicale, organizațiile profesionale, plătitori și public.

ESC înțelege necesitatea de a măsura și raporta calitatea și rezultatele îngrijirii CV și stabilirea metodelor de dezvoltare a indicatorilor de calitate ai ESC pentru cuantificarea îngrijirilor și rezultatelor pentru bolile cardiovasculare. Aceste metode au fost folosite pentru a dezvolta indicatorii de calitate adecvați cardio-oncologiei , în paralel cu scrierea acestui Ghid de practică clinică și prin colaborare cu reprezentanți ai pacienților și experții în domeniu. Indicii de calitate, alături de specificațiile lor de măsurare și procesul de dezvoltare vor fi publicate separat.

17. Date suplimentare

Date suplimentare sunt disponibile la European Heart Journal – Cardiovascular Imaging online.

18. Declarație privind disponibilitatea datelor

Nu au fost generate sau analizate date noi în sprijinul acestei cercetări.

19. Author information

Author/Task Force Member Affiliations: Liam S. Couch, King's College London BHF Centre, the Rayne Institute, St Thomas' Hospital, King's College London, London, United Kingdom; Riccardo Asteggiano, Cardiology, LARC (Laboratorio Analisi Ricerca Clinica), Turin, Italy, and School of Medicine, Insubria University, Varese, Italy; Marianne C. Aznar, Division of Cancer Sciences, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, Manchester, United Kingdom; Jutta Bergler-Klein, Department of Cardiology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; Giuseppe Boriani, Cardiology Division, Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Policlinico di Modena, Modena, Italy; Daniela Cardinale, Cardioncology Unit, European Institute of Oncology—I.R.C.C.S, Milan, Italy; Raul Cordoba, Department of Hematology, Fundacion Jmenez Diaz University Hospital, Madrid, Spain, and Cancer Research Group, Health Research Institute IIS-FJD, Madrid, Spain; Bernard Cosyns, Cardiology, Centrum voor Hart en Vaatziekten (CHVZ), Universitair Ziekenhuis Brussel (UZB), Brussels, Belgium, and In Vivo Molecular and Cellular (ICMI) Center, Vrij Universiteit Brussel, Brussels, Belgium; David J. Cutter, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford, United Kingdom, and Oxford Cancer Centre, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, United Kingdom; Evandro de Azambuja, Medical Oncology Department, Institut Jules Bordet, Brussels, Belgium; Rudolf A. de Boer, Cardiology, University Medical Center Groningen, Groningen, Netherlands; Susan F. Dent, Department of Medicine, Duke Cancer Institute, Durham, NC, United States of America; Dimitrios Farmakis, Medical School, University of Cyprus, Nicosia, Cyprus; Sofie A. Gevaert, Cardiology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; Diana A. Gorog, Postgraduate Medicine, University of Hertfordshire, Hatfield, United Kingdom, and National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, United Kingdom, and Cardiology Department, East and North Hertfordshire NHS Trust, Stevenage, United Kingdom; Joerg Herrmann, Department of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester, MN, United States of America; Daniel Lenihan, Cardio-Oncology, International Cardio-Oncology Society, Tampa, FL, United States of America, and Cardiology, Saint Francis Healthcare, Cape Girardeau, MO, United States of America; Javid Moslehi, Section of Cardio-Oncology & Immunology, Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco (UCSF), San Francisco, CA, United States of America; Brenda Moura, Cardiology Department, Armed Forces Hospital, Porto, Portugal, and Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal; Sonja S. Salinger, Clinic for Cardiovascular Disease, University Clinical Center, Nis, Serbia, and Medical Faculty, University of Nis, Nis, Serbia; Richard Stephens (United Kingdom), ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, France; Thomas M. Suter, Department of Cardiology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland; Sebastian Szmit, Department of Pulmonary Circulation, Thromboembolic Diseases and Cardiology, Centre of Postgraduate Medical Education, Otwock, Poland, and Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Transfusion Medicine, Warsaw, Poland; Juan Tamargo, Pharmacology and Toxicology, Universidad Complutense, Madrid, Spain; Paaladinesh Thavendiranathan, Department of Medicine, Division of Cardiology, Ted Rogers Program in Cardiotoxicity Prevention, Peter Munk Cardiac Center, Toronto General Hospital, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Canada; Carlo G. Tocchetti, Cardio-Oncology Unit, Department of Translational Medical Sciences, Federico II University, Naples, Italy, and Center for Basic and Clinical Immunology Research (CISI), Federico II University, Naples, Italy, and Interdepartmental Center for Clinical and Translational Research (CIRCET), Federico II University, Naples, Italy; Peter van der Meer, Cardiology, University Medical Center Groningen, Groningen, Netherlands; Helena J.H. van der Pal, Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, Netherlands.

20. Appendix

ESC Scientific Document Group
Includes Document Reviewers and ESC National Cardiac Societies.

Document Reviewers: Patrizio Lancellotti (CPG Review Coordinator) (Belgium), Franck Thuny (CPG Review Coordinator) (France), Magdy Abdelhamid (Egypt), Victor Aboyans (France), Berthe Aleman (Netherlands), Joachim Alexandre (France), Ana Barac (United States of America), Michael A. Borger (Germany),

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

Ruben Casado-Arroyo (Belgia), Jennifer Cautela (Franța), Jolanta Čelutkienė (Lituania), Maja Cikes (Croatia), Alain Cohen-Solal (Franța), Kreena Dhiman (Marea Britanie), Stéphane Ederhy (Franța), Thor Edvardsen (Norvegia), Laurent Fauchier (Franța), Michael Fradley (Statele Unite ale Americii), Julia Grapsa (Marea Britanie), Sigrun Halvorsen (Norvegia), Michael Heuser (Germania), Marc Humbert (Franța), Tiny Jaarsma (Suedia), Thomas Kahan (Sweden), Aleksandra Konradi (Russian Federation), Konstantinos C. Koskinas (Elveția), Dipak Kotecha (Marea Britanie), Bonnie Ky (Statele Unite ale Americii), Ulf Landmesser (Germania), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (Cehia), Gregory Y. H. Lip (Marea Britanie), Maja-Lisa Løchen (Norvegia), Katarzyna Malaczynska-Rajpold (Marea Britanie), Marco Metra (Italia), Richard Mindham (Marea Britanie), Marie Moonen (Belgia), Tomas G. Neilan (Statele Unite ale Americii), Jens Cosedis Nielsen (Danemarca), Anna-Sonia Petronio (Italia), Eva Prescott (Danemarca), Amina Rakisheva (Kazahstan), Joe-Elie Salem (Franța), Gianluigi Savarese (Suedia), Marta Sitges (Spania), Jurrien ten Berg (Țările de Jos), Rhian M. Touyz (Canada/Marea Britanie), Agnieszka Tycinska (Polonia), Matthias Wilhelm (Elveția), Jose Luis Zamorano (Spania)

ESC National Cardiac Societies actively involved in the review process of the 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology: **Algeria:** Algerian Society of Cardiology, Nadia Laredj; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Parounak Zelveian; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Peter P. Rainer; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Fuad Samadov; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Uladzimir Andrushchuk; Belgia**:** Belgian Society of Cardiology, Bernhard L. Gerber; **Bosnia și Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia și Herzegovina, Mirsad Selimović; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Elena Kinova; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Jure Samardzic; **Cipru:** Ciprus Society of Cardiology, Evagoras Economides; **Cehia:** Czech Society of Cardiology, Radek Pudil; Danemarca**:** Danish Society of Cardiology, Kirsten M. Nielsen; **Egipt:** Egyptian Society of Cardiology, Tarek A. Kafafy; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Riina Vettus; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Suvi Tuohinen; Franța**:** French Society of Cardiology, Stéphane Ederhy; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Zurab Pagava; Germania**:** German Cardiac Society, Tienush Rassaf; Grecia**:** Hellenic Society of Cardiology, Alexandros Briasoulis; Ungaria**:** Hungarian Society of Cardiology, Dániel Czuriga; Islanda**:** Icelandic Society of Cardiology, Karl K. Andersen; **Ireland:** Irish Cardiac Society, Yvonne Smyth; **Israel:** Israel Heart Society, Zaza Iakobishvili; Italia**:** Italian Federation of Cardiology, Iris Parrini; Kazahstan**:** Association of Cardiologists of Kazahstan, Amina Rakisheva; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Edita Pllana Pruthi; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov; Letonia**:** Latvian Society of Cardiology, Oskars Kalejs; **Lebanon:** Lebanese Society of Cardiology, Hadi Skouri; **Libya:** Libyan Cardiac Society, Hisham Benlamin; **Lituania:** Lithuanian Society of Cardiology, Diana Žaliaduonytė; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Alessandra Iovino; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Alice M. Moore; **Moldova:** Moldavian Society of Cardiology, Daniela Bursacovschi; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Aatif Benyass; Țările de Jos Society of Cardiology, Olivier Manintveld; **North Macedonia**: North Macedonian Society of Cardiology, Marijan Bosevski; Norvegia**:** Norwegian Society of Cardiology, Geeta Gulati; Polonia**:** Polish Cardiac Society, Przemysław Leszek; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Manuela Fiuza; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Ruxandra Jurcut; **Russian Federation:** Russian Society of Cardiology, Yury Vasyuk; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marina Foscoli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Dragan Simic; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Miroslav Slanina; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Luka Lipar; Spania**:** Spanish Society of Cardiology, Ana Martin-Garcia; Suedia**:** Swedish Society of Cardiology, Laila Hübbert; Elveția**:** Swiss Society of Cardiology, Reto Kurmann; **Syrian Arab Republic:** Syrian Cardiovascular Association, Ahmad Alayed; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology și Cardio-Vascular Surgery, Leila Abid; Turcia**:** Turkish Society of Cardiology, Cafer Zorkun; Ucraina**:** Ukrainian Association of Cardiology, Elena Nesukay; Regatul Unit al Marii Britanii și al Irlandei de Nord**:** British Cardiovascular Society, Charlotte Manisty, **Uzbekistan:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Nigora Srojidinova.

ESC Clinical Practice Guidelines (CPG) Committee: Colin Baigent (Chairperson) (Marea Britanie), Magdy Abdelhamid (Egypt), Victor Aboyans (Franța), Sotiris Antoniou (Marea Britanie), Elena Arbelo (Spania), Riccardo Asteggiano (Italia), Andreas Baumbach (Marea Britanie), Michael A. Borger (Germania), Jelena Čelutkienė (Lithuania), Maja Cikes (Croatia), Jean-Philippe Collet (Franța), Volkmar Falk (Germania), Laurent Fauchier (Franța), Chris P. Gale (Marea Britanie), Sigrun Halvorsen (Norvegia), Bernard Iung (Franța), Tiny Jaarsma (Suedia), Aleksandra Konradi (Russian Federation), Konstantinos C. Koskinas (Elveția), Dipak Kotecha (Marea Britanie), Ulf Landmesser (Germania), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (Cehia), Maja-Lisa Løchen (Norvegia), Richard Mindham (Marea Britanie), Jens Cosedis Nielsen (Danemarca), Steffen E. Petersen (Marea Britanie), Eva Prescott (Danemarca), Amina Rakisheva (Kazahstan), Marta Sitges (Spania), Rhian M. Touyz (Canada/Marea Britanie).

21. Bibliografie

1. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, *et al.* Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* 2022;**43**:280–299.
2. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation și management of patients with heart disease and cancer: Cardio-oncology. *Mayo Clin Proc* 2014;**89**:1287–1306.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;**71**:209–249.
4. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, *et al.* 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016;**37**:2768–2801.
5. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, Galderisi M, Lyon AR, Van Der Meer P, *et al.* Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J* 2019;**40**:1756–1763.
6. Michel G, Mulder RL, van der Pal HJH, Skinner R, Bárdi E, Brown MC, *et al.* Evidence-based recommendations for the organization of long-term follow-up

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

care for childhood and adolescent cancer survivors: a report from the PanCareSurFup Guidelines Working Group. *J Cancer Surviv* 2019;**13**:759–772.
7. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M, *et al.* Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2015;**16**:e123–e136.
8. van Kalsbeek RJ, Mulder RLRL, Skinner R, Kremer LCMCM. The concept of cancer survivorship and models for long-term follow-up. *Front Horm Res* 2021;**54**:1–15.
9. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol* 2020;**17**:474–502.
10. Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. *Nat Rev Cardiol* 2020;**17**:503–522.
11. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, *et al.* Cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;**139**:e997–e1012.
12. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, *et al.* Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:1945–1960.
13. Battisti NML, Andres MS, Lee KA, Ramalingam S, Nash T, Mappouridou S, *et al.* Incidence of cardiotoxicity and validation of the Heart Failure Association–International Cardio-Oncology Society risk stratification tool in patients treated with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2021;**188**:149–163.
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;**42**:3599–3726.
15. Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, Saenger AK, Olson KN, Apple FS. Diseased skeletal muscle: a noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:1819–1824.
16. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, Scharnagl H, Dieplinger B, *et al.* Elevated cardiac troponin T in patients with skeletal myopathies. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:1540–1549.
17. Delombaerde D, Vervloet D, Franssen C, Croes L, Gremonprez F, Prenen H, *et al.* Clinical implications of isolated troponinemia following immune checkpoint inhibitor therapy. *ESMO Open* 2021;**6**:100216.
18. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, *et al.* Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:3158–3176.
19. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, *et al.* 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;**42**:3227–3337.
20. Vandenberk B, Vandael E, Robyns T, Vandenberghe J, Garweg C, Foulon V, *et al.* Which QT correction formulae to use for QT monitoring? *J Am Heart Assoc* 2016;**5**:e003264.
21. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, *et al.* Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2017;**35**:893–911.
22. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, *et al.* Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol* 2020;**31**:171–190.
23. Rossello X, Dorresteijn JAN, Janssen A, Lambrinou E, Scherrenberg M, Bonnefoy-Cudraz E, *et al.* Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: a report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Cardiovasc Nurs* 2019;**18**:534–544.
24. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE, Ewer MS, *et al.* Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;**30**:3792–3799.
25. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**:e000472.
26. Rushton M, Johnson C, Dent S. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: testing a clinical risk score in a real-world cardio-oncology population. *Curr Oncol* 2017;**24**:176–180.
27. Dranitsaris G, Rayson D, Vincent M, Chang J, Gelmon K, Sandor D, *et al.* The development of a predictive model to estimate cardiotoxic risk for patients with metastatic breast cancer receiving anthracyclines. *Breast Cancer Res Treat* 2008;**107**:443–450.
28. Abdel-Qadir H, Thavendiranathan P, Austin PC, Lee DS, Amir E, Tu J V, *et al.* Development and validation of a multivariable prediction model for major adverse cardiovascular events after early stage breast cancer: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2019;**40**:3913–3920.
29. Kang Y, Assuncao BL, Denduluri S, McCurdy S, Luger S, Lefebvre B, *et al.* Symptomatic heart failure in acute leukemia patients treated with anthracyclines. *JACC CardioOncology* 2019;**1**:208–217.
30. Martín García A, Mitroi C, Mazón Ramos P, García Sanz R, Virizuela JA, Arenas M, *et al.* Stratification and management of cardiovascular risk in cancer patients. A consensus document of the SEC, FEC, SEOM, SEOR, SEHH, SEMG, AEEMT, AEEC, and AECC. *Rev Española Cardiol (English Ed)* 2021;**74**:438–448.
31. Caro-Codón J, López-Fernández T, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, Rodríguez IR, Gómez Prieto P, *et al.* Cardiovascular risk factors during cancer treatment. Prevalence and prognostic relevance: insights from the CARDIOTOX registry. *Eur J Prev Cardiol* 2022;**29**(6):859–868.
32. Feijen EAM, Leisenring WM, Stratton KL, Ness KK, Van Der Pal HJH, Van Dalen EC, *et al.* Derivation of anthracycline and anthraquinone equivalence ratios to doxorubicin for late-onset cardiotoxicity. *JAMA Oncol* 2019;**5**:864–871.
33. Pareek N, Cevallos J, Moliner P, Shah M, Tan LL, Chambers V, *et al.* Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom—a five-year experience. *Eur J Heart Fail* 2018;**20**:1721–1731.
34. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation* 2016;**133**:1104–1114.
35. Caocci G, Mulas O, Abruzzese E, Luciano L, Iurlo A, Attolico I, *et al.* Arterial occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with ponatinib in the real-life practice are predicted by the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) chart. *Hematol Oncol* 2019;**37**:296–302.
36. Libby P, Sidlow R, Lin AE, Gupta D, Jones LW, Moslehi J, *et al.* Clonal hematopoiesis: crossroads of aging, cardiovascular disease, and cancer: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:567–577.
37. Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, Lunde IG, Wakimoto H, Smith AM, *et al.* Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy. *Circulation* 2019;**140**:31–41.
38. Bhatia S. Genetics of anthracycline cardiomyopathy in cancer survivors. *JACC CardioOncology* 2020;**2**:539–552.
39. Katzke VA, Kaaks R, Kühn T. Lifestyle and cancer risk. *Cancer J* 2015;**21**:104–110.
40. Sharifi-Rad J, Rodrigues CF, Sharopov F, Docea AO, Karaca AC, Sharifi-Rad M, *et al.* Diet, lifestyle and cardiovascular diseases: linking pathophysiology to cardioprotective effects of natural bioactive compounds. *Int J Environ Res Public Health* 2020;**17**:2326.
41. Turner MC, Andersen ZJ, Baccarelli A, Diver WR, Gapstur SM, Pope CA, *et al.* Outdoor air pollution and cancer: an overview of the current evidence and public health recommendations. *CA Cancer J Clin* 2020;**70** :460–479.
42. Lind PM, Lind L. Are persistent organic pollutants linked to lipid abnormalities, atherosclerosis and cardiovascular disease? A review. *J Lipid Atheroscler* 2020;**9**:334–348.
43. Zamorano JL, Gottfridsson C, Asteggiano R, Atar D, Badimon L, Bax JJ, *et al.* The cancer patient and cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:2290–2309.
44. Fradley MG, Moslehi J. QT prolongation and oncology drug development. *Card Electrophysiol Clin* 2015;**7**:341–355.
45. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, *et al.* Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e007724.
46. Curigliano G, Spitaleri G, Fingert HJ, de Braud F, Sessa C, Loh E, *et al.* Drug-induced QTc interval prolongation: a proposal towards an efficient and safe anticancer drug development. *Eur J Cancer* 2008;**44**:494–500.
47. Viganego F, Singh R, Fradley MG. Arrhythmias and other electrophysiology issues in cancer patients receiving chemotherapy or radiation. *Curr Cardiol Rep* 2016;**18**:52.
48. Curigliano G, Spitaleri G, De Braud F, Cardinale D, Cipolla C, Civelli M, *et al.* QTc prolongation assessment in anticancer drug development: clinical and methodological issues. *Ecancermedicalscience* 2009;**3**:130.
49. Salem J-E, Nguyen LS, Moslehi JJ, Ederhy S, Lebrun-Vignes B, Roden DM, *et al.* Anticancer drug-induced life-threatening ventricular arrhythmias: a World Health Organization pharmacovigilance study. *Eur Heart J* 2021;**42**:3915–3928.
50. Lentz R, Feinglass J, Ma S, Akhter N. Risk factors for the development of atrial fibrillation on ibrutinib treatment. *Leuk Lymphoma* 2019;**60**:1447–1453.
51. Mato AR, Clasen S, Pickens P, Gashonia L, Rhodes J, Svoboda J, *et al.* Left atrial abnormality (LAA) as a predictor of ibrutinib-associated atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Biol Ther* 2018;**19**:1–2.
52. Singla A, Hogan WJ, Ansell SM, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, *et al.* Incidence of supraventricular arrhythmias during autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;**19**:1233–1237.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

53. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, *et al.* Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:1966–1983.
54. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, *et al.* Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:1504–1524.
55. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settelmeier S, Al-Rashid F, Rassaf T, *et al.* Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:350–361.
56. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, Lipsitz SR, Rifai N, Silverman LB, *et al.* Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol* 2012;**30**:1042–1049.
57. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, *et al.* The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;**351**:145–153.
58. Xue K, Gu JJ, Zhang Q, Liu X, Wang J, Li XQ, *et al.* Cardiotoxicity as indicated by LVEF and troponin T sensitivity following two anthracycline-based regimens in lymphoma: results from a randomized prospective clinical trial. *Oncotarget* 2016;**7**:32519–32531.
59. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, *et al.* Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;**109**:2749–2754.
60. Putt M, Hahn VS, Januzzi JL, Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, *et al.* Longitudinal changes in multiple biomarkers are associated with cardiotoxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *Clin Chem* 2015;**61**:1164–1172.
61. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, *et al.* Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010;**28**:3910–3916.
62. Zardavas D, Suter TM, Van Veldhuisen DJ, Steinseifer J, Noe J, Lauer S, *et al.* Role of troponins I and T and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide in monitoring cardiac safety of patients with early-stage human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer receiving trastuzumab: a herceptin adjuvant study cardiac marker substudy. *J Clin Oncol* 2017;**35**:878–884.
63. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, *et al.* Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:715–731.
64. Feola M, Garrone O, Occelli M, Francini A, Biggi A, Visconti G, *et al.* Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide. *Int J Cardiol* 2011;**148**:194–198.
65. Demissei BG, Hubbard RA, Zhang L, Smith AM, Sheline K, McDonald C, *et al.* Changes in cardiovascular biomarkers with breast cancer therapy and associations with cardiac dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e014708.
66. Cornell RF, Ky B, Weiss BM, Dahm CN, Gupta DK, Du L, *et al.* Prospective study of cardiac events during proteasome inhibitor therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2019;**37**:1946–1955.
67. Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, Neuhold S, Adlbrecht C, Strunk G, *et al.* Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart* 2015;**101**:1874–1880.
68. López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñon P, Buño Soto A, Lyon AR, Farmakis D, *et al.* Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur Heart J* 2020;**41**:1720–1729.
69. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL, Sebag IA, *et al.* Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:809–816.
70. Gioffré S, Chiesa M, Cardinale DM, Ricci V, Vavassori C, Cipolla CM, *et al.* Circulating microRNAs as potential predictors of anthracycline-induced troponin elevation in breast cancer patients: diverging effects of doxorubicin and epirubicin. *J Clin Med* 2020;**9**:1418.
71. Beer LA, Kossenkov AV, Liu Q, Luning Prak E, Domchek S, Speicher DW, *et al.* Baseline immunoglobulin e levels as a marker of doxorubicin- and trastuzumab-associated cardiac dysfunction. *Circ Res* 2016;**119**:1135–1144.
72. Plana JC, Thavendiranathan P, Bucciarelli-Ducci C, Lancellotti P. Multi-modality imaging in the assessment of cardiovascular toxicity in the cancer patient. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:1173–1186.
73. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, *et al.* Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:1301–1310.
74. De Azambuja E, Procter MJ, Van Veldhuisen DJ, Agbor-Tarh D, Metzger-Filho O, Steinseifer J, *et al.* Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the herceptin adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol* 2014;**32**:2159–2165.
75. Santoro C, Arpino G, Esposito R, Lembo M, Paciolla I, Cardalesi C, *et al.* 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: A balance with feasibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:930–936.
76. Zhang KW, Finkelman BS, Gulati G, Narayan HK, Upshaw J, Narayan V, *et al.* Abnormalities in 3-dimensional left ventricular mechanics with anthracycline chemotherapy are associated with systolic and diastolic dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:1059–1068.
77. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**:233–270.
78. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:77–84.
79. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:1799–1808.
80. Hoffmann R, Barletta G, Von Bardeleben S, Vanoverschelde JL, Kasprzak J, Greis C, *et al.* Analysis of left ventricular volumes and function: a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cine ventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;**27**:292–301.
81. Jenkins C, Moir S, Chan J, Rakhit D, Haluska B, Marwick TH. Left ventricular volume measurement with echocardiography: a comparison of left ventricular opacification, three-dimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2009;**30**:98–106.
82. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, Becher H, Belcik JT, Bierig M, *et al.* Clinical applications of ultrasonic enhancing agents in echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;**31**:241–274.
83. Houbois CP, Nolan M, Somerset E, Shalmon T, Esmaeilzadeh M, Lamacie MM, *et al.* Serial cardiovascular magnetic resonance strain measurements to identify cardiotoxicity in breast cancer: comparison with echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;**14**:962–974.
84. Dobbin SJH, Mangion K, Berry C, Roditi G, Basak S, Sourbron S, *et al.* Cardiotoxicity and myocardial hypoperfusion associated with anti-vascular endothelial growth factor therapies: prospective cardiac magnetic resonance imaging in patients with cancer. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:1276–1277.
85. Mousavi N, Tan TC, Ali M, Halpern EF, Wang L, Scherrer-Crosbie M. Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50–59% treated with anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**:977–984.
86. Čelutkienė J, Plymen CM, Flachskampf FA, de Boer RA, Grapsa J, Manka R, *et al.* Innovative imaging methods in heart failure: a shifting paradigm in cardiac assessment. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;**20**:1615–1633.
87. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 2014;**100**:1673–1680.
88. Baron T, Berglund L, Hedin EM, Flachskampf FA. Test–retest reliability of new and conventional echocardiographic parameters of left ventricular systolic function. *Clin Res Cardiol* 2019;**108**:355–365.
89. Lambert J, Lamacie M, Thampinathan B, Altaha MA, Esmaeilzadeh M, Nolan M, *et al.* Variability in echocardiography and MRI for detection of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart* 2020;**106**:817–823.
90. Thavendiranathan P, Negishi T, Coté MA, Penicka M, Massey R, Cho GY, *et al.* Single versus standard multiview assessment of global longitudinal strain for the diagnosis of cardiotoxicity during cancer therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:1109–1118.
91. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;**15**:324–331.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

92. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2751–2768.
93. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, *et al.* Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2019;**4**:1007–1018.
94. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, *et al.* Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;**15**:1063–1093.
95. Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors: the EACVI/ASE inter-vendor comparison study. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;**28**:1171–1181.e2.
96. Narayan HK, French B, Khan AM, Plappert T, Hyman D, Bajulaiye A, *et al.* Noninvasive measures of ventricular–arterial coupling and circumferential strain predict cancer therapeutics–related cardiac dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;**9**:1131–1141.
97. Nagiub M, Nixon JV, Kontos MC. Ability of nonstrain diastolic parameters to predict doxorubicin-induced cardiomyopathy: a systematic review with meta-analysis. *Cardiol Rev* 2018;**26**:29–34.
98. Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, Smith AM, Narayan HK, Arndt L, *et al.* Comprehensive assessment of changes in left ventricular diastolic function with contemporary breast cancer therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:198–210.
99. Phillips WJ, Johnson C, Law A, Turek M, Small AR, Dent S, *et al.* Comparison of Framingham risk score and chest-CT identified coronary artery calcification in breast cancer patients to predict cardiovascular events. *Int J Cardiol* 2019;**289**: 138–143.
100. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;**41**: 407–477.
101. Lopez-Mattei JC, Yang EH, Ferencik M, Baldassarre LA, Dent S, Budoff MJ. Cardiac computed tomography in cardio-oncology: *JACC*: *CardioOncology* primer. *Cardio Oncol* 2021;**3**:635–649.
102. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, *et al.* Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:392–401.
103. Esmaeilzadeh M, Fresno CMU, Somerset E, Shalmon T, Amir E, Fan CPS, *et al.* A combined echocardiography approach for the diagnosis of cancer therapy-related cardiac dysfunction in women with early-stage breast cancer. *JAMA Cardiol* 2022;**7**: 330–340.
104. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R, Lawrence J, Avis N, Ellis LR, *et al.* Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:877–885.
105. Giusca S, Korosoglou G, Montenbruck M, Geršak B, Schwarz AK, Esch S, *et al.* Multiparametric early detection and prediction of cardiotoxicity using myocardial strain, T1 and T2 mapping, and biochemical markers: a longitudinal cardiac resonance imaging study during 2 years of follow-up. *Circ Cardiovasc Imaging* 2021;**14**:e012459.
106. Dhir V, Yan AT, Nisenbaum R, Sloninko J, Connelly KA, Barfett J, *et al.* Assessment of left ventricular function by CMR versus MUGA scans in breast cancer patients receiving trastuzumab: a prospective observational study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019;**35**:2085–2093.
107. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Golian M, Fang T, *et al.* Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2010;**28**:3429–3436.
108. Huang H, Nijjar PS, Misialek JR, Blaes A, Derrico NP, Kazmirczak F, *et al.* Accuracy of left ventricular ejection fraction by contemporary multiple gated acquisition scanning in patients with cancer: comparison with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;**19**:34.
109. Hoppeler H, Weibel ER. Limits for oxygen and substrate transport in mammals. *J Exp Biol* 1998;**201**:1051–1064.
110. Kaminsky LA, Imboden MT, Arena R, Myers J. Reference standards for cardiorespiratory fitness measured with cardiopulmonary exercise testing using cycle ergometry: data from the Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database (FRIEND) registry. *Mayo Clin Proc* 2017;**92**:228–233.
111. Imboden MT, Harber MP, Whaley MH, Finch WH, Bishop DL, Kaminsky LA. Cardiorespiratory fitness and mortality in healthy men and women. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:2283–2292.
112. Jetté M, Sidney K, Blümchen G. Metabolic equivalents (METS) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clin Cardiol* 1990;**13**: 555–565.
113. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després JP, Franklin BA, *et al.* Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: a case for fitness as a clinical vital sign: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;**134**:e653–e699.
114. Schmid D, Leitzmann MF. Cardiorespiratory fitness as predictor of cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015;**26**:272–278.
115. Gupta S, Rohatgi A, Ayers CR, Willis BL, Haskell WL, Khera A, *et al.* Cardiorespiratory fitness and classification of risk of cardiovascular disease mortality. *Circulation* 2011;**123**:1377–1383.
116. Holtermann A, Marott JL, Gyntelberg F, Søgaard K, Mortensen OS, Prescott E, *et al.* Self-reported cardiorespiratory fitness: prediction and classification of risk of cardiovascular disease mortality and longevity—a prospective investigation in the Copenhagen City Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2015;**4**:e001495.
117. Stamatakis E, Hamer M, O'Donovan G, Batty GD, Kivimaki M. A non-exercise testing method for estimating cardiorespiratory fitness: associations with all-cause and cardiovascular mortality in a pooled analysis of eight population-based cohorts. *Eur Heart J* 2013;**34**:750–758.
118. Wickramasinghe CD, Ayers CR, Das S, De Lemos JA, Willis BL, Berry JD. Prediction of 30-year risk for cardiovascular mortality by fitness and risk factor levels: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;**7**: 597–602.
119. Fardman A, Banschick GD, Rabia R, Percik R, Fourey D, Segev S, *et al.* Cardiorespiratory fitness and survival following cancer diagnosis. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:1242–1249.
120. Groarke JD, Payne DL, Claggett B, Mehra MR, Gong J, Caron J, *et al.* Association of post-diagnosis cardiorespiratory fitness with cause-specific mortality in cancer. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020;**6**:315–322.
121. Jones LM, Stoner L, Brown C, Baldi JC, McLaren B. Cardiorespiratory fitness predicts cardiovascular health in breast cancer survivors, independent of body composition, age and time post-treatment completion. *Breast Cancer* 2019;**26**: 729–737.
122. Ha D, Mazzone PJ, Ries AL, Malhotra A, Fuster M. The utility of exercise testing in patients with lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016;**11**:1397–1410.
123. West MA, Lythgoe D, Barben CP, Noble L, Kemp GJ, Jack S, *et al.* Cardiopulmonary exercise variables are associated with postoperative morbidity after major colonic surgery: a prospective blinded observational study. *Br J Anaesth* 2014;**112**:665–671.
124. West MA, Parry MG, Lythgoe D, Barben CP, Kemp GJ, Grocott MPW, *et al.* Cardiopulmonary exercise testing for the prediction of morbidity risk after rectal cancer surgery. *Br J Surg* 2014;**101**:1166–1172.
125. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, *et al.* 2022 ESC guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing noncardiac surgery. *Eur Heart J* 2022;**43**:3826–3924.
126. Aminkeng F, Bhavsar AP, Visscher H, Rassekh SR, Li Y, Lee JW, *et al.* A coding variant in RARG confers susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. *Nat Genet* 2015;**47**:1079–1084.
127. Blanco JG, Sun CL, Landier W, Chen L, Esparza-Duran D, Leisenring W, *et al.* Anthracycline-related cardiomyopathy after childhood cancer: role of polymorphisms in carbonyl reductase genes—a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;**30**:1415–1421.
128. Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, Schlüter G, Schmidt A, Rosenberger A, *et al.* NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation* 2005;**112**: 3754–3762.
129. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, *et al.* Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016; **375**:1749–1755.
130. European Society of Cardiology. *ESC CardioMed*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2018.
131. Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl J Med* 2016;**375**:1457–1467.
132. Ameri P, Canepa M, Anker MS, Belenkov Y, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, *et al.* Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail* 2018;**20**:879–887.
133. D'Ascenzi F, Anselmi F, Fiorentini C, Mannucci R, Bonifazi M, Mondillo S. The benefits of exercise in cancer patients and the criteria for exercise prescription in cardio-oncology. *Eur J Prev Cardiol* 2021;**28**:725–735.
134. Ogunmoroti O, Allen NB, Cushman M, Michos ED, Rundek T, Rana JS, *et al.* Association between life's simple 7 and noncardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2016;**5**:e003954.
135. Michos ED, Marshall CH. Healthy lifestyle benefits both cancer and cardiovascular disease: more bang for the buck. *JACC CardioOncology* 2021;**3**:675–677.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

136. Murray J, Bennett H, Bezak E, Perry R. The role of exercise in the prevention of cancer therapy-related cardiac dysfunction in breast cancer patients undergoing chemotherapy: systematic review. *Eur J Prev Cardiol* 2022;**29**:463–472.
137. Scott JM, Nilsen TS, Gupta D, Jones LW. Exercise therapy and cardiovascular toxicity in cancer. *Circulation* 2018;**137**:1176–1191.
138. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;**39**:3021–3104.
139. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, *et al.* 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;**41**:255–323.
140. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;**41**:111–188.
141. Beavers CJ, Rodgers JE, Bagnola AJ, Beckie TM, Campia U, Di Palo KE, *et al.* Cardio-oncology drug interactions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2022;**145**:e811–e838.
142. Ferdinandy P, Baczkó I, Bencsik P, Giricz Z, Görbe A, Pacher P, *et al.* Definition of hidden drug cardiotoxicity: paradigm change in cardiac safety testing and its clinical implications. *Eur Heart J* 2019;**40**:1771–1777.
143. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;**49**:2900–2909.
144. Chen J, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:2504–2512.
145. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, De Caralt TM, *et al.* Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:2355–2362.
146. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR, das Dores Cruz F, Gonçalves Brandão SM, Rigaud VOC, *et al.* Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:2281–2290.
147. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, Civelli M, *et al.* Anthracycline-induced cardiotoxicity: a multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer* 2018;**94**:126–137.
148. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, Inanc M, Dogan A, Yazici C, *et al.* Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:81–89.
149. Acar Z, Kale A, Turgut M, Demircan S, Durna K, Demir S, *et al.* Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:988–989.
150. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, *et al.* Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016;**37**:1671–1680.
151. Gulati G, Heck SL, Røsjø H, Ree AH, Hoffmann P, Hagve TA, *et al.* Neurohormonal blockade and circulating cardiovascular biomarkers during anthracycline therapy in breast cancer patients: results from the PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy) study. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e006513.
152. Guglin M, Krischer J, Tamura R, Fink A, Bello-Matricaria L, McCaskill-Stevens W, *et al.* Randomized trial of lisinopril versus carvedilol to prevent trastuzumab cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:2859–2868.
153. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, *et al.* Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 2017;**35**:870–877.
154. Boekhout AH, Gietema JA, Kerklaan BM, VanWerkhoven ED, Altena R, Honkoop A, *et al.* Angiotensin II receptor inhibition with candesartan to prevent trastuzumab-related cardiotoxic effects in patients with early breast cancer a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2016;**2**:1030–1037.
155. Caspani F, Tralongo AC, Campiotti L, Asteggiano R, Guasti L, Squizzato A. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2021;**16**:477–486.
156. Huang S, Zhao Q, Yang ZG, Diao KY, He Y, Shi K, *et al.* Protective role of beta-blockers in chemotherapy-induced cardiotoxicity—a systematic review and meta-analysis of carvedilol. *Heart Fail Rev* 2019;**24**:325–333.
157. Vaduganathan M, Hirji SA, Qamar A, Bajaj N, Gupta A, Zaha VG, *et al.* Efficacy of neurohormonal therapies in preventing cardiotoxicity in patients with cancer undergoing chemotherapy. *JACC CardioOncology* 2019;**1**:54–65.
158. Macedo AVS, Hajjar LA, Lyon AR, Nascimento BR, Putzu A, Rossi L, *et al.* Efficacy of dexrazoxane in preventing anthracycline cardiotoxicity in breast cancer. *JACC CardioOncology* 2019;**1**:68–79.
159. Li X, Li Y, Zhang T, Xiong X, Liu N, Pang B, *et al.* Role of cardioprotective agents on chemotherapy-induced heart failure: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2020;**151**:104577.
160. Fang K, Zhang Y, Liu W, He C. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker use on cancer therapy-related cardiac dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev* 2021;**26**:101–109.
161. Shapira J, Gotfried M, Lishner M, Ravid M. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen. A prospective randomized evaluation. *Cancer* 1990;**65**:870–873.
162. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, *et al.* American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2009;**27**:127–145.
163. European Medicines Agency. Savene: EPAR—Product Information (Internet) 2008 (updated 2019).
164. Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:938–945.
165. Yamaguchi N, Fujii T, Aoi S, Kozuch PS, Hortobagyi GN, Blum RH. Comparison of cardiac events associated with liposomal doxorubicin, epirubicin and doxorubicin in breast cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015;**51**:2314–2320.
166. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Ewer MS, Bianchine JR, Gams RA. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. *J Clin Oncol* 1997;**15**:1333–1340.
167. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;**2011**:CD003917.
168. Waterhouse DN, Tardi PG, Mayer LD, Bally MB. A comparison of liposomal formulations of doxorubicin with drug administered in free form: changing toxicity profiles. *Drug Saf* 2001;**24**:903–920.
169. Verellen D, De Ridder M, Linthout N, Tournel K, Soete G, Storme G. Innovations in image-guided radiotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007;**7**:949–960.
170. De Ruysscher D, Niedermann G, Burnet NG, Siva S, Lee AWM, Hegi-Johnson F. Radiotherapy toxicity. *Nat Rev Dis Prim* 2019;**5**:13.
171. Meattini I, Poortmans PM, Aznar MC, Becherini C, Bonzano E, Cardinale D, *et al.* Association of breast cancer irradiation with cardiac toxic effects: a narrative review. *JAMA Oncol* 2021;**7**:924–932.
172. Banfill K, Giuliani M, Aznar M, Franks K, McWilliam A, Schmitt M, *et al.* Cardiac toxicity of thoracic radiotherapy: existing evidence and future directions. *J Thorac Oncol* 2021;**16**:216–227.
173. Mitchell JD, Cehic DA, Morgia M, Bergrom C, Toohey J, Guerrero PA, *et al.* Cardiovascular manifestations from therapeutic radiation: a multidisciplinary expert consensus statement from the International Cardio-Oncology Society. *JACC CardioOncology* 2021;**3**:360–380.
174. Kirwan CC, Coles CE, Bliss J, Kirwan C, Kilburn L, Fox L, *et al.* It's PRIMETIME. Postoperative avoidance of radiotherapy: biomarker selection of women at very low risk of local recurrence. *Clin Oncol* 2016;**28**:594–596.
175. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, *et al.* Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006;**114**:2474–2481.
176. Abdel-Qadir H, Bobrowski D, Zhou L, Austin PC, Calvillo-Argüelles O, Amir E, *et al.* Statin exposure and risk of heart failure after anthracycline-or trastuzumab-based chemotherapy for early breast cancer: a propensity score?matched cohort study. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e018393.
177. Calvillo-Argüelles O, Abdel-Qadir H, Michalowska M, Billia F, Suntheralingam S, Amir E, *et al.* Cardioprotective effect of statins in patients with HER2-positive breast cancer receiving trastuzumab therapy. *Can J Cardiol* 2019;**35**:153–159.
178. Seicean S, Seicean A, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:2384–2390.
179. Chotenimitkhun R, D'Agostino R, Lawrence JA, Hamilton CA, Jordan JH, Vasu S, *et al.* Chronic statin administration may attenuate early anthracycline-associated declines in left ventricular ejection function. *Can J Cardiol* 2015;**31**:302–307.
180. Obasi M, Abovich A, Vo JB, Gao Y, Papatheodorou SI, Nohria A, *et al.* Statins to mitigate cardiotoxicity in cancer patients treated with anthracyclines and/or trastuzumab: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2021;**32**:1395–1405.
181. Kim J, Nishimura Y, Kewcharoen J, Yess J. Statin use can attenuate the decline in left ventricular ejection fraction and the incidence of cardiomyopathy in cardiotoxic chemotherapy recipients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2021;**10**:3731.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

182. Sanfilippo KM, Keller J, Gage BF, Luo S, Wang TF, Moskowitz G, *et al.* Statins are associated with reduced mortality in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2016;**34**:4008–4014.
183. Afzal A, Fiala MA, Gage BF, Wildes TM, Sanfilippo K. Statins reduce mortality in multiple myeloma: a population-based US study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;**20**:e937–e943.
184. Nabati M, Janbabai G, Esmailian J, Yazdani J. Effect of rosuvastatin in preventing chemotherapy-induced cardiotoxicity in women with breast cancer: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2019;**24**:233–241.
185. Shahid I, Yamani N, Ali A, Kumar P, Figueredo V, Unzek S, *et al.* Meta-analysis evaluating the use of statins to attenuate cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracyclines and trastuzumab-based chemotherapy. *Am J Cardiol* 2021;**156**:142–145.
186. Nabati M, Janbabai G, Baghyari S, Esmaili K, Yazdani J. Cardioprotective effects of carvedilol in inhibiting doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2017;**69**:279–285.
187. Warrington L, Absolom K, Conner M, Kellar I, Clayton B, Ayres M, *et al.* Electronic systems for patients to report and manage side effects of cancer treatment: systematic review. *J Med Internet Res* 2019;**21**:e10875.
188. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P, *et al.* Cardio-onco-hematology in clinical practice. Position paper and recommendations. *Rev Española Cardiol (English Ed)* 2017;**70**:474–486.
189. Lynce F, Barac A, Geng X, Dang C, Yu AF, Smith KL, *et al.* Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-HEaRt study. *Breast Cancer Res Treat* 2019;**175**:595–603.
190. Fornaro A, Olivotto I, Rigacci L, Ciaccheri M, Tomberli B, Ferrantini C, *et al.* Comparison of long-term outcome in anthracycline-related versus idiopathic dilated cardiomyopathy: a single centre experience. *Eur J Heart Fail* 2018;**20**:898–906.
191. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, De Boer RA, Felker GM, *et al.* Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017;**135**:e1054–e1091. Erratum in: *Circulation* 2017;136:e345.
192. De Boer RA, Daniels LB, Maisel AS, Januzzi JL. State of the art: newer biomarkers in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:559–569.
193. Piek A, Du W, de Boer RA, Silljé HHW. Novel heart failure biomarkers: why do we fail to exploit their potential? *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018;**55**:246–263.
194. Du W, Piek A, Marloes Schouten E, van de Kolk CWA, Mueller C, Mebazaa A, *et al.* Plasma levels of heart failure biomarkers are primarily a reflection of extracardiac production. *Theranostics* 2018;**8**:4155–4169.
195. Suthahar N, Lau ES, Blaha MJ, Paniagua SM, Larson MG, Psaty BM, *et al.* Sex-specific associations of cardiovascular risk factors and biomarkers with incident heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:1455–1465.
196. Bracun V, Aboumsallem JP, van der Meer P, de Boer RA. Cardiac biomarkers in patients with cancer: considerations, clinical implications, and future avenues. *Curr Oncol Rep* 2020;**22**:67.
197. Ananthan K, Lyon AR. The role of biomarkers in cardio-oncology. *J Cardiovasc Transl Res* 2020;**13**:431–450.
198. López-Fernández T, Thavendiranathan P. Emerging cardiac imaging modalities for the early detection of cardiotoxicity due to anticancer therapies. *Rev Española Cardiol (English Ed)* 2017;**70**:487–495.
199. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, De Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, *et al.* Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:1–10.
200. Keramida K, Farmakis D, López Fernández T, Lancellotti P. Focused echocardiography in cardio-oncology. *Echocardiography* 2020;**37**:1149–1158.
201. Liu JE, Barac A, Thavendiranathan P, Scherrer-Crosbie M. Strain imaging in cardio-oncology. *JACC CardioOncology* 2020;**2**:677–689.
202. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;**26**:493–498.
203. Negishi T, Thavendiranathan P, Penicka M, Lemieux J, Aakhus S, Miyazaki S, *et al.* Cardioprotection using strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy: 1 year results of the SUCCOUR trial. *Eur Heart J* 2020;**41**:ehaa946.3282.
204. Vallabhaneni S, Zhang KW, Alvarez JA, Joshua C, Henning DM, Woodard PK, *et al.* Role of cardiovascular magnetic resonance in early detection and treatment of cardiac dysfunction in oncology patients. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021;37:3003–3017.
205. Lapinskas T, Hireche-Chikaoui H, Zieschang V, Erley J, Stehning C, Gebker R, *et al.* Effect of comprehensive initial training on the variability of left ventricular measures using fast-SENC cardiac magnetic resonance imaging. *Sci Rep* 2019;**9**:12223.
206. Korosoglou G, Giusca S, Montenbruck M, Patel AR, Lapinskas T, Götze C, *et al.* Fast strain-encoded cardiac magnetic resonance for diagnostic classification and risk stratification of heart failure patients. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;**14**:1177–1188.
207. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, *et al.* 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017;**136**:e137–e161.
208. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, *et al.* Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;**131**:1981–1988.
209. Wang L, Tan TC, Halpern EF, Neilan TG, Francis SA, Picard MH, *et al.* Major cardiac events and the value of echocardiographic evaluation in patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Am J Cardiol* 2015;**116**:442–446.
210. Abu-Khalaf MM, Safonov A, Stratton J, Wang S, Hatzis C, Park E, *et al.* Examining the cost-effectiveness of baseline left ventricular function assessment among breast cancer patients undergoing anthracycline-based therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2019;**176**:261–270.
211. Lenihan DJ, Stevens PL, Massey M, Plana JC, Araujo DM, Fanale MA, *et al.* The utility of point-of-care biomarkers to detect cardiotoxicity during anthracycline chemotherapy: a feasibility study. *J Card Fail* 2016;**22**:433–438.
212. Meessen JMTA, Cardinale D, Ciceri F, Sandri MT, Civelli M, Bottazzi B, *et al.* Circulating biomarkers and cardiac function over 3 years after chemotherapy with anthracyclines: the ICOS-ONE trial. *ESC Heart Fail* 2020;**7**:1452–1466.
213. Jones M, O'Gorman P, Kelly C, Mahon N, Fitzgibbon MC. High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury. *Ann Clin Biochem* 2017;**54**:149–157.
214. Brandão M, Pondé NF, Poggio F, Kotecki N, Salis M, Lambertini M, *et al.* Combination therapies for the treatment of HER2-positive breast cancer: current and future prospects. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018;**18**:629–649.
215. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;**2**:127–137.
216. Belmonte F, Das S, Sysa-Shah P, Sivakumaran V, Stanley B, Guo X, *et al.* ErbB2 overexpression upregulates antioxidant enzymes, reduces basal levels of reactive oxygen species, and protects against doxorubicin cardiotoxicity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;**309**:H1271–H1280.
217. Martel S, Maurer C, Lambertini M, Pondé N, De Azambuja E. Breast cancer treatment-induced cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2017;**16**:1021–1038.
218. de Azambuja E, Ponde N, Procter M, Rastogi P, Cecchini RS, Lambertini M, *et al.* A pooled analysis of the cardiac events in the trastuzumab adjuvant trials. *Breast Cancer Res Treat* 2020;**179**:161–171.
219. Eiger D, Pondé NF, Agbor-Tarh D, Moreno-Aspitia A, Piccart M, Hilbers FS, *et al.* Long-term cardiac outcomes of patients with HER2-positive breast cancer treated in the adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *Br J Cancer* 2020;**122**:1453–1460.
220. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE, Ewer M, Keefe D, *et al.* Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, HER2-overexpressing breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;**23**:7811–7819.
221. Martin M, Press M, Ph D, Mackey J, Glaspy J, Chan A, *et al.* Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *NEJM* 2011;**365**:1273–1283.
222. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, *et al.* 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;**369**:29–36.
223. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, *et al.* Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;**353**:1659–1672.
224. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;**353**:1673–1684.
225. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, *et al.* 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017;**389**:1195–1205.
226. Tan TC, Bouras S, Sawaya H, Sebag IA, Cohen V, Picard MH, *et al.* Time trends of left ventricular ejection fraction and myocardial deformation indices in a cohort of women with breast cancer treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;**28**:509–514.
227. Ben Kridis W, Sghaier S, Charfeddine S, Toumi N, Daoud J, Kammoun S, *et al.* A prospective study about trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER2-positive breast cancer. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials* 2020;**43**:510–516.
228. Yang ZY, Wang W, Wang X, Qin ZQ. Cardiotoxicity of epidermal growth factor receptor 2-targeted drugs for breast cancer. *Front Pharmacol* 2021;**12**:741451.
229. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;**34**:2949–3003.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

230. Padegimas A, Carver JR. How to diagnose and manage patients with fluoropyrimidine-induced chest pain: a single center approach. *JACC CardioOncology* 2020;**2**:650–654.
231. Kwakman JJM, Simkens LHJ, Mol L, Kok WEM, Koopman M, Punt CJA. Incidence of capecitabine-related cardiotoxicity in different treatment schedules of metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis of the CAIRO studies of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Eur J Cancer* 2017;**76**:93–99.
232. Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, Fuhr HG, Andrasch H, Sigmund M. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2002;**13**: 797–801.
233. Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, Nielsen DL. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014; **15**:47.
234. Edvardsen T, Asch FM, Davidson B, Delgado V, DeMaria A, Dilsizian V, *et al.* Non-invasive imaging in coronary syndromes: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, Society of Cardiovascular Comuted Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;**23**: e6–e33.
235. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, Rehman M, Lobo R, Chakrabarti S, *et al.* 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol* 2018;**10**:1758835918780140.
236. Bair SM, Choueiri TK, Moslehi J. Cardiovascular complications associated with novel angiogenesis inhibitors: emerging evidence and evolving perspectives. *Trends Cardiovasc Med* 2013;**23**:104–113.
237. Choueiri TK, Schutz FAB, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;**28**:2280–2285.
238. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: With a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). *Drug Saf* 2013; **36**:295–316.
239. Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, Thavendiranathan P, Amir E. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2017;**53**:120–127.
240. Desai A, Noor A, Joshi S, Kim AS. Takotsubo cardiomyopathy in cancer patients. *Cardio-Oncology* 2019;**5**:7.
241. Nazer B, Humphreys BD, Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system: focus on hypertension. *Circulation* 2011;**124**:1687–1691.
242. Shah CP, Moreb JS. Cardiotoxicity due to targeted anticancer agents: a growing challenge. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2019;**13**:1753944719843435.
243. Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med* 2008;**358**:95–97.
244. Hamnvik OPR, Choueiri TK, Turchin A, McKay RR, Goyal L, Davis M, *et al.* Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer* 2015;**121**:311–319.
245. Ghatalia P, Morgan CJ, Je Y, Nguyen PL, Trinh QD, Choueiri TK, *et al.* Congestive heart failure with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;**94**:228–237.
246. Nhola LF, Abdelmoneim SS, Villarraga HR, Kohli M, Grothey A, Bordun KA, *et al.* Echocardiographic assessment for the detection of cardiotoxicity due to vascular endothelial growth factor inhibitor therapy in metastatic renal cell and colorectal cancers. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;**32**:267–276.
247. Uraizee I, Cheng S, Moslehi J. Reversible cardiomyopathy associated with sunitinib and sorafenib. *N Engl J Med* 2011;**365**:1649–1650.
248. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, Ikizler TA, Gould ER, Brown J, *et al.* Mechanisms of VEGF (vascular endothelial growth factor) inhibitor-associated hypertension and vascular disease. *Hypertension* 2018;**71**:E1–E8.
249. Zang J, Wu S, Tang L, Xu X, Bai J, Ding C, *et al.* Incidence and risk of QTc interval prolongation among cancer patients treated with vandetanib: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;**7**:e30353.
250. Ghatalia P, Je Y, Kaymakcalan MD, Sonpavde G, Choueiri TK. QTc interval prolongation with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer* 2015;**112**:296–305.
251. Alexandre J, Salem JE, Moslehi J, Sassier M, Ropert C, Cautela J, *et al.* Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation: analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;**7**:312–320.
252. EMA. Medicines | European Medicines Agency. *Eur Med Agency Sci Med Heal* n.d.
253. FDA. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. *FDA US Food Drug Adm* n.d.
254. Steingart RM, Bakris GL, Chen HX, Chen MH, Force T, Ivy SP, *et al.* Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *Am Heart J* 2012;**163**:156–163.
255. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, Chen HX, Durand JB, Elliott WJ, *et al.* Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010;**102**:596–604.
256. Barber MC, Mauro MJ, Moslehi J. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. *Hematology* 2017; 2017:110–114.
257. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2015;**33**:4210–4218.
258. Li W, Croce K, Steensma DP, McDermott DF, Ben-Yehuda O, Moslehi J. Vascular and metabolic implications of novel targeted cancer therapies: focus on kinase inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:1160–1178.
259. Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer treatment-induced arrhythmias: focus on chemotherapy and targeted therapies. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2017;**10**: e005443.
260. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, Cilingiroglu M, Charitakis K, Hakeem A, *et al.* Vascular toxicities of cancer therapies: the old and the new—an evolving avenue. *Circulation* 2016;**133**:1272–1289.
261. Cirmi S, El Abd A, Letinier L, Navarra M, Salvo F. Cardiovascular toxicity of tyrosine kinase inhibitors used in chronic myeloid leukemia: an analysis of the FDA adverse event reporting system database (FAERS). *Cancers (Basel)* 2020;**12**:826.
262. Gribben JG, Bosch F, Cymbalista F, Geisler CH, Ghia P, Hillmen P, *et al.* Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. *Br J Haematol* 2018;**180**:666–679.
263. Shanafelt TD, Parikh SA, Noseworthy PA, Goede V, Chaffee KG, Bahlo J, *et al.* Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leuk Lymphoma* 2017;**58**:1630–1639.
264. Dickerson T, Wiczer T, Waller A, Philippon J, Porter K, Haddad D, *et al.* Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood* 2019;**134**:1919–1928.
265. Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, Ghia P, Hillmen P, Cymbalista F, *et al.* Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica* 2017;**102**:1796–1805.
266. López-Fernández, T, Canales M, Farmakis D, García-Sanz R, Bosch F, Loscertales J, *et al.* Ibrutinib-associated atrial fibrillation: a practical approach. *Ann Hematol Oncol* 2018;**5**:1203.
267. Salem JE, Manouchehri A, Bretagne M, Lebrun-Vignes B, Groarke JD, Johnson DB, *et al.* Cardiovascular toxicities associated with ibrutinib. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**: 1667–1678.
268. Abdel-Qadir H, Sabrie N, Leong D, Pang A, Austin PC, Prica A, *et al.* Cardiovascular risk associated with ibrutinib use in chronic lymphocytic leukemia: a population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2021;**39**:3453–3462.
269. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, *et al.* Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2021;**39**:3441–3452.
270. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v6.0*. National Cancer Institute, 2022. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
271. Brown JR, Byrd JC, Ghia P, Sharman JP, Hillmen P, Stephens DM, *et al.* Cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving acalabrutinib monotherapy: pooled analysis of 762 patients. *Haematologica* 2022; **107**:1335–1346.
272. Svennberg E, Tjong F, Goette A, Akoum N, Di Biaise L, Bordachar P, *et al.* How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide. *Europace*. 2022;**24**:979–1005.
273. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;**42**:373–498.
274. McMullen JR, Boey EJ, Ooi JYY, Seymour JF, Keating MJ, Tam CS. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood* 2014;**124**:3829–3830.
275. Lee HJ, Chihara D, Wang M, Mouhayar E, Kim P. Ibrutinib-related atrial fibrillation in patients with mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2016;**57**:2914–2916.
276. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2020;**95**:548–567.
277. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, *et al.* Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014;**28**:1122–1128.
278. Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and cardiac dysfunction—Alzheimer's disease of the heart? *N Engl J Med* 2013;**368**:455–464.
279. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, *et al.* Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;**372**:142–152.
280. Chari A, Keith Stewart A, Russell SD, Moreau P, Herrmann J, Banchs J, *et al.* Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials. *Blood Adv* 2018;**2**:1633–1644.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

281. Waxman AJ, Clasen S, Hwang WT, Garfall A, Vogl DT, Carver J, *et al.* Carfilzomib-associated cardiovascular adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;**4**:e174519.
282. Mauri L, Elmariah S, Yeh RW, Cutlip DE, Steg PG, Windecker S, *et al.* Causes of late mortality with dual antiplatelet therapy after coronary stents. *Eur Heart J* 2016;**37**: 378–385.
283. Gavazzoni M, Lombardi CM, Vizzardi E, Gorga E, Sciatti E, Rossi L, *et al.* Irreversible proteasome inhibition with carfilzomib as first line therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma: early *in vivo* cardiovascular effects. *Eur J Pharmacol* 2018;**838**:85–90.
284. Siegel D, Martin T, Nooka A, Harvey RD, Vij R, Niesvizky R, *et al.* Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica* 2013;**98**:1753–1761.
285. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The conduction system in cardiac amyloidosis. Clinical and pathologic features of 23 patients. *Am J Med* 1977;**62**:677–686.
286. Fakhri B, Fiala MA, Shah N, Vij R, Wildes TM. Measuring cardiopulmonary complications of carfilzomib treatment and associated risk factors using the SEER-Medicare database. *Cancer* 2020;**126**:808–813.
287. Feng DL, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, *et al.* Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation* 2007;**116**:2420–2426.
288. Mancuso S, Carlisi M, Sarocchi M, Napolitano M, Siragusa S. Cardio-oncology in multiple myeloma: is it time for a specific focus? *Leuk Lymphoma* 2018;**59**: 1764–1766.
289. Danhof S, Schreder M, Rasche L, Strifler S, Einsele H, Knop S. 'Real-life' experience of preapproval carfilzomib-based therapy in myeloma—analysis of cardiac toxicity and predisposing factors. *Eur J Haematol* 2016;**97**:25–32.
290. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, *et al.* Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail* 2021;**23:**512–526.
291. Feng DL, Syed IS, Martinez M, Oh JK, Jaffe AS, Grogan M, *et al.* Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2009;**119**: 2490–2497.
292. Sonneveld P, Asselbergs E, Zweegman S, Van Der Holt B, Kersten MJ, Vellenga E, *et al.* Phase 2 study of carfilzomib, thalidomide, and dexamethasone as induction/consolidation therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2015;**125**: 449–456.
293. Wang M, Martin T, Bensinger W, Alsina M, Siegel DS, Kavalerchik E, *et al.* Phase 2 dose-expansion study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma. *Blood* 2013;**122**: 3122–3128.
294. Fradley MG, Groarke JD, Laubach J, Alsina M, Lenihan DJ, Cornell RF, *et al.* Recurrent cardiotoxicity potentiated by the interaction of proteasome inhibitor and immunomodulatory therapy for the treatment of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2018;**180**:271–275.
295. Li W, Garcia D, Cornell RF, Gailani D, Laubach J, Maglio ME, *et al.* Cardiovascular and thrombotic complications of novel multiple myeloma therapies: a review. *JAMA Oncol* 2017;**3**:980–988.
296. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, *et al.* Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;**22**:414–423.
297. Martinez-Naharro A, Gonzalez-Lopez E, Corovic A, Mirelis JG, Baksi AJ, Moon JC, *et al.* High prevalence of intracardiac thrombi in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:1733–1734.
298. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, *et al.* American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021;**5**:927–974.
299. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, *et al.* Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020;**38**:496–520.
300. Piedra K, Peterson T, Tan C, Orozco J, Hultcrantz M, Hassoun H, *et al.* Comparison of venous thromboembolism incidence in newly diagnosed multiple myeloma patients receiving bortezomib, lenalidomide, dexamethasone (RVD) or carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone (KRD) with aspirin or rivaroxaban thromboprophylaxis. *Br J Haematol* 2022;**196**:105–109.
301. Cornell RF, Goldhaber SZ, Engelhardt BG, Moslehi J, Jagasia M, Harrell S, *et al.* Primary prevention of venous thromboembolism with apixaban for multiple myeloma patients receiving immunomodulatory agents. *Br J Haematol* 2020;**190**: 555–561.
302. Swan D, Rocci A, Bradbury C, Thachil J. Venous thromboembolism in multiple myeloma—choice of prophylaxis, role of direct oral anticoagulants and special considerations. *Br J Haematol* 2018;**183**:538–556.
303. Lendvai N, Tsakos I, Devlin SM, Schaffer WL, Hassoun H, Lesokhin AM, *et al.* Predictive biomarkers and practical considerations in the management of carfilzomib-associated cardiotoxicity. *Leuk Lymphoma* 2018;**59**:1981–1985.
304. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, *et al.* Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2011;**29**:986–993.
305. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, *et al.* Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2012;**119**:933–939.
306. Chalayer E, Bourmaud A, Tinquaut F, Chauvin F, Tardy B. Cost-effectiveness analysis of low-molecular-weight heparin versus aspirin thromboprophylaxis in patients newly diagnosed with multiple myeloma. *Thromb Res* 2016;**145**:119–125.
307. Zoppellaro G, Veronese N, Granziera S, Gobbi L, Stubbs B, Cohen AT. Primary thromboembolic prevention in multiple myeloma patients: an exploratory meta-analysis on aspirin use. *Semin Hematol* 2018;**55**:182–184.
308. Mincu RI, Mahabadi AA, Michel L, Mrotzek SM, Schadendorf D, Rassaf T, *et al.* Cardiovascular adverse events associated with BRAF and MEK inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;**2**:e198890.
309. Glen C, Tan YY, Waterston A, Evans TRJ, Jones RJ, Petrie MC, *et al.* Mechanistic and clinical overview cardiovascular toxicity of BRAF and MEK inhibitors: *JACC: CardioOncology* state-of-the-art review. *Cardio Oncol* 2022;**4**:1–18.
310. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, *et al.* Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012; **367**:107–114.
311. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, *et al.* Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;**372**:30–39.
312. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, De Braud F, Larkin J, *et al.* Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;**386**:444–451.
313. Bronte E, Bronte G, Novo G, Rinaldi G, Bronte F, Passiglia F, *et al.* Cardiotoxicity mechanisms of the combination of BRAF-inhibitors and MEK-inhibitors. *Pharmacol Ther* 2018;**192**:65–73.
314. Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R, Ascierto PA, Arance A, Mandala M, *et al.* Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. *Eur J Cancer* 2019;**119**:97–106.
315. Banks M, Crowell K, Proctor A, Jensen BC. Cardiovascular effects of the MEK inhibitor, trametinib: a case report, literature review, and consideration of mechanism. *Cardiovasc Toxicol* 2017;**17**:487–493.
316. Hu JR, Florido R, Lipson EJ, Naidoo J, Ardehali R, Tocchetti CG, *et al.* Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res* 2019;**115**: 854–868.
317. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;**378**:158–168.
318. Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, Zafar A, Murphy SP, Rambarat PK, *et al.* Association between immune checkpoint inhibitors with cardiovascular events and atherosclerotic plaque. *Circulation* 2020;**142**:2299–2311.
319. Rubio-Infante N, Ramírez-Flores YA, Castillo EC, Lozano O, García-Rivas G, Torre-Amione G. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2021;**23**:1739–1747.
320. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, *et al.* Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018;**19**:1579–1589.
321. Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, Dupas Q, Gervais R, Madelaine J, *et al.* Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2020;**8**:e000261.
322. D'Souza M, Nielsen D, Svane IM, Iversen K, Rasmussen PV, Madelaire C, *et al.* The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide Danish study. *Eur Heart J* 2021;**42**:1621–1631.
323. Dolladille C, Akroun J, Morice P-M, Dompmartin A, Ezine E, Sassier M, *et al.* Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis. *Eur Heart J* 2021;**42**:4964–4977.
324. Zamami Y, Niimura T, Okada N, Koyama T, Fukushima K, Izawa-Ishizawa Y, *et al.* Factors associated with immune checkpoint inhibitor–related myocarditis. *JAMA Oncol* 2019;**5**:1635–1637.
325. Zhang L, Reynolds KL, Lyon AR, Palaskas N, Neilan TG. The evolving immunotherapy landscape and the epidemiology, diagnosis, and management of cardiotoxicity: *JACC: CardioOncology* primer. *JACC CardioOncology* 2021;**3**:35–47.
326. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol* 2018;**19**:e447–e458.
327. Schiffer WB, Deych E, Lenihan DJ, Zhang KW. Coronary and aortic calcification are associated with cardiovascular events on immune checkpoint inhibitor therapy. *Int J Cardiol* 2021;**322**:177–182.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

328. Naing A, Infante J, Goel S, Burris H, Black C, Marshall S, *et al.* Anti-PD-1 monoclonal antibody MEDI0680 in a phase I study of patients with advanced solid malignancies. *J Immunother Cancer* 2019;**7**:225.
329. Allenbach Y, Anquetil C, Manouchehri A, Benveniste O, Lambotte O, Lebrun-Vignes B, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-induced myositis, the earliest and most lethal complication among rheumatic and musculoskeletal toxicities. *Autoimmun Rev* 2020;**19**:102586.
330. Anquetil C, Salem JE, Lebrun-Vignes B, Johnson DB, Mammen AL, Stenzel W, *et al.* Immune checkpoint inhibitor–associated myositis: expanding the spectrum of cardiac complications of the immunotherapy revolution. *Circulation* 2018;**138**: 743–745.
331. Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, Wiviott SD, Ederhy S, Cohen A, *et al.* Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology. *Circulation* 2019;**140**:80–91.
332. Lehmann LH, Cautela J, Palaskas N, Baik AH, Meijers WC, Allenbach Y, *et al.* Clinical strategy for the diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: a narrative review. *JAMA Cardiol* 2021;**6**:1329–1337.
333. Rini B, Moslehi JJ, Bonaca M, Schmidinger M, Albiges L, Choueiri TK, *et al.* Prospective cardiovascular surveillance of immune checkpoint inhibitor-based combination therapy in patients with advanced renal cell cancer: data from the phase 3 JAVELIN Renal 101 trial. *J Clin Oncol* 2022;**40**:1929–1938.
334. Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, Hassan MZO, Nohria A, Rokicki A, *et al.* Global longitudinal strain and cardiac events in patients with immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:467–478.
335. Kondapalli L, Bottinor W, Lenneman C. By releasing the brakes with immunotherapy, are we accelerating atherosclerosis? *Circulation* 2020;**142**:2312–2315.
336. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19:254–267.
337. Zhao J, Zhu S, Sun L, Meng F, Zhao L, Zhao Y, *et al.* Androgen deprivation therapy for prostate cancer is associated with cardiovascular morbidity and mortality: a meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS One* 2014;**9**: e107516.
338. Bhatia N, Santos M, Jones LW, Beckman JA, Penson DF, Morgans AK, *et al.* Cardiovascular effects of androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: ABCDE Steps to reduce cardiovascular disease in patients with prostate cancer. *Circulation* 2016;**133**:537–541.
339. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee J-W, Reding KW, Maliski S, Plana J-C, *et al.* Impact of hormonal therapies for treatment of hormone-dependent cancers (breast and prostate) on the cardiovascular system: effects and modifications: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genomic Precis Med* 2021;**14**: e000082.
340. Barber M, Nguyen L, Wassermann J, Spano J, Funck-Brentano C, Salem J. Cardiac arrhythmia considerations of hormone cancer therapies. *Cardiovasc Res* 2019;**115**: 878–894.
341. Shore ND, Saad F, Cookson MS, George DJ, Saltzstein DR, Tutrone R, *et al.* Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;**382**:2187–2196.
342. Abufaraj M, Iwata T, Kimura S, Haddad A, Al-Ani H, Abusubaih L, *et al.* Differential impact of gonadotropin-releasing hormone antagonist versus agonist on clinical safety and oncologic outcomes on patients with metastatic prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol* 2021;**79**:44–53.
343. Lopes RD, Higano CS, Slovin SF, Nelson AJ, Bigelow R, Sørensen PS, *et al.* Cardiovascular safety of degarelix versus leuprolide in patients with prostate cancer: the primary results of the PRONOUNCE randomized trial. *Circulation* 2021; **144**:1295–1307.
344. Wilk M, Waśko-Grabowska A, Skoneczna I, Szmit S. Angiotensin system inhibitors may improve outcomes of patients with castration-resistant prostate cancer during abiraterone acetate treatment—a cardio-oncology study. *Front Oncol* 2021;**11**: 664741.
345. Salem JE, Waintraub X, Courtillot C, Shaffer CM, Gandjbakhch E, Maupain C, *et al.* Hypogonadism as a reversible cause of Torsades de Pointes in men. *Circulation* 2018;**138**:110–113.
346. Salem JE, Alexandre J, Bachelot A, Funck-Brentano C. Influence of steroid hormones on ventricular repolarization. *Pharmacol Ther* 2016;**167**:38–47.
347. Salem JE, Yang T, Moslehi JJ, Waintraub X, Gandjbakhch E, Bachelot A, *et al.* Androgenic effects on ventricular repolarization a translational study from the international pharmacovigilance database to iPSC-cardiomyocytes. *Circulation* 2019;**140**:1070–1080.
348. Hasegawa K, Ito H, Kaseno K, Miyazaki S, Shiomi Y, Tama N, *et al.* Impact of medical castration on malignant arrhythmias in patients with prostate cancer. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e017267.
349. Fradley MG, Beckie TM, Brown SA, Cheng RK, Dent SF, Nohria A, *et al.* Recognition, prevention, and management of arrhythmias and autonomic disorders in cardio-oncology: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;**144**:E41–E55.
350. Olsson H, Petri N, Erichsen L, Malmberg A, Grundemar L. Effect of degarelix, a gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist for the treatment of prostate cancer, on cardiac repolarisation in a randomised, placebo and active comparator controlled thorough QT/QTc trial in healthy men. *Clin Drug Investig* 2017;**37**: 873–879.
351. Baum M, Buzdar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Klijn JGM, *et al.* Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;**359**:2131–2139.
352. ARIMIDEX® (anastrozole). *Highlights of Prescribing Information*. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 2014.
353. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, *et al.* A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;**353**:2747–2757.
354. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;**103**:1299–1309.
355. Goldvaser H, Barnes TA, Seruga B, Cescon DW, Ocaña A, Ribnikar D, *et al.* Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018;**110**:31–39.
356. Curigliano G, Azambuja E, Lenihan D, Calabrò MG, Cardinale D, Cipolla CM. Prevention, monitoring, and management of cardiac dysfunction in patients with metastatic breast cancer. *Oncologist* 2019;**24**:e1034–e1043.
357. KISQALI (ribociclib). *Highlights of Prescribing Information*. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2018.
358. IBRANCE (palbociclib). *Highlights of Prescribing Information*. New York, NY: Pfizer, 2018.
359. VERZENIO (abemaciclib). *Highlights of Prescribing Information*. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company, 2018.
360. Santoni M, Occhipinti G, Romagnoli E, Miccini F, Scoccia L, Giulietti M, *et al.* Different cardiotoxicity of palbociclib and ribociclib in breast cancer: gene expression and pharmacological data analyses, biological basis, and therapeutic implications. *BioDrugs* 2019;**33**:613–620.
361. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, *et al.* Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;**375**:1738–1748.
362. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, *et al.* Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;**19**:904–915.
363. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, *et al.* Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;**375**:1925–1936.
364. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, *et al.* Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2–negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phas. *Lancet Oncol* 2016;**17**:425–439.
365. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, *et al.* Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018;**36**:2465–2472.
366. Durairaj C, Ruiz-Garcia A, Gauthier ER, Huang X, Lu DR, Hoffman JT, *et al.* Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. *Anticancer Drugs* 2018;**29**:271–280.
367. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, *et al.* Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med* 2019;**381**: 307–316.
368. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S-A, *et al.* Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2020;**382**:514–524.
369. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf* 2015;**38**:129–152.
370. Wang L, Wang W. Safety and efficacy of anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer (Review). *Oncol Rep* 2021;**45**:13–28.
371. Rao VU, Reeves DJ, Chugh AR, O'Quinn R, Fradley MG, Raghavendra M, *et al.* Clinical approach to cardiovascular toxicity of oral antineoplastic agents: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:2693–2716.
372. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, *et al.* First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2020;**383**: 2018–2029.
373. Thein KZ, Swarup S, Ball S, Quirch M, Vorakunthada Y, Htwe KK, *et al.* Incidence of cardiac toxicities in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with osimertinib: a combined analysis of two phase III randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2018;**29**:viii500.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

374. Anand K, Ensor J, Trachtenberg B, Bernicker EH. Osimertinib-induced cardiotoxicity: a retrospective review of the FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). *JACC CardioOncology* 2019;**1**:172–178.
375. Kunimasa K, Kamada R, Oka T, Oboshi M, Kimura M, Inoue T, *et al.* Cardiac adverse events in EGFR-mutated non-small cell lung cancer treated with osimertinib. *JACC CardioOncology* 2020;**2**:1–10.
376. Ewer MS, Tekumalla SH, Walding A, Atuah KN. Cardiac safety of osimertinib: a review of data. *J Clin Oncol* 2021;**39**:328–337.
377. Frey N, Porter D. Cytokine release syndrome with chimeric antigen receptor T cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;**25**:e123–e127.
378. Alvi RM, Frigault MJ, Fradley MG, Jain MD, Mahmood SS, Awadalla M, *et al.* Cardiovascular events among adults treated with chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T). *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:3099–3108.
379. Goldman A, Maor E, Bomze D, Liu JE, Herrmann J, Fein J, *et al.* Adverse cardiovascular and pulmonary events associated with chimeric antigen receptor T-cell therapy. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:1800–1813.
380. Fradley MG, Damrongwatanasuk R, Chandrasekhar S, Alomar M, Kip KE, Sarnaik AA. Cardiovascular toxicity and mortality associated with adoptive cell therapy and tumor-infiltrating lymphocytes for advanced stage melanoma. *J Immunother* 2021;**44**:86–89.
381. Ghosh AK, Chen DH, Guha A, Mackenzie S, Walker JM, Roddie C. CAR T cell therapy-related cardiovascular outcomes and management: systemic disease or direct cardiotoxicity? *JACC CardioOncology* 2020;**2**:97–109.
382. Lefebvre B, Kang Y, Smith AM, Frey NV, Carver JR, Scherrer-Crosbie M. Cardiovascular effects of CAR T cell therapy: a restrospective study. *JACC CardioOncology* 2020;**2**:193–203.
383. Salem JE, Ederhy S, Lebrun-Vignes B, Moslehi JJ. Cardiac events associated with chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T): a VigiBase perspective. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:2521–2523.
384. Ganatra S, Redd R, Hayek SS, Parikh R, Azam T, Yanik GA, *et al.* Chimeric antigen receptor T-cell therapy-associated cardiomyopathy in patients with refractory or relapsed non-Hodgkin lymphoma. *Circulation* 2020;**142**:1687–1690.
385. Lee JB, Vasic D, Kang H, Fang KKL, Zhang L. State-of-art of cellular therapy for acute leukemia. *Int J Mol Sci* 2021;**22**:4590.
386. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, *et al.* Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer* 2021;**9**:e002435.
387. Ragoonanan D, Khazal SJ, Abdel-Azim H, McCall D, Cuglievan B, Tambaro FP, *et al.* Diagnosis, grading and management of toxicities from immunotherapies in children, adolescents and young adults with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;**18**:435–453.
388. Maus M V, Alexander S, Bishop MR, Brudno JN, Callahan C, Davila ML, *et al.* Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune effector cell-related adverse events. *J Immunother Cancer* 2020;**8**:e001511.
389. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, *et al.* Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;**368**:987–998.
390. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CPM, Krol ADG, Hauptmann M, *et al.* Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;**34**:235–243.
391. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, Van Nimwegen FA, Krol ADG, *et al.* Risk for valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2015;**107**:djv008.
392. Bergom C, Bradley JA, Ng AK, Samson P, Robinson C, Lopez-Mattei J, *et al.* Past, present, and future of radiation-induced cardiotoxicity: refinements in targeting, surveillance, and risk stratification. *JACC CardioOncology* 2021;**3**:343–359.
393. Belzile-Dugas E, Eisenberg MJ. Radiation-induced cardiovascular disease: review of an underrecognized pathology. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e021686.
394. Carlson LE, Watt GP, Tonorezos ES, Chow EJ, Yu AF, Woods M, *et al.* Coronary artery disease in young women after radiation therapy for breast cancer. *JACC CardioOncology* 2021;**3**:381–392.
395. Jacob S, Camilleri J, Derreumaux S, Walker V, Lairez O, Lapeyre M, *et al.* Is mean heart dose a relevant surrogate parameter of left ventricle and coronary arteries exposure during breast cancer radiotherapy: a dosimetric evaluation based on individually-determined radiation dose (BACCARAT study). *Radiat Oncol* 2019;**14**:29.
396. Hoppe BS, Bates JE, Mendenhall NP, Morris CG, Louis D, Ho MW, *et al.* The meaningless meaning of mean heart dose in mediastinal lymphoma in the modern radiation therapy era. *Pract Radiat Oncol* 2020;**10**:e147–e154.
397. Maraldo M V, Giusti F, Vogelius IR, Lundemann M, Van der Kaaij MAE, Ramadan S, *et al.* Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: an analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials. *Lancet Haematol* 2015;**2**:e492–e502.
398. Atkins KM, Bitterman DS, Chaunzwa TL, Kozono DE, Baldini EH, Aerts HJWL, *et al.* Mean heart dose is an inadequate surrogate for left anterior descending coronary artery dose and the risk of major adverse cardiac events in lung cancer radiation therapy. *Int J Radiat Oncol* 2021;110:1473–1479.
399. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, *et al.* Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the childhood cancer survivor study cohort. *BMJ* 2009;**339**:b4606.
400. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CPM, Krol ADG, Petersen EJ, Raemaekers JMM, *et al.* Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment 40-year disease risk. *JAMA Intern Med* 2015;**175**:1007–1017.
401. Jacobse JN, Duane FK, Boekel NB, Schaapveld M, Hauptmann M, Hooning MJ, *et al.* Radiation dose-response for risk of myocardial infarction in breast cancer survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;**103**:595–604.
402. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, Kuhnert G, Lohri A, Greil R, *et al.* Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2019;**37**:2835–2845.
403. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, *et al.* Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;**372**:1598–1607.
404. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;**16**:266–273.
405. Song AJ, Manukian G, Taylor AK, Anne PR, Simone NL. Concerns for active breathing control (ABC) with breast cancer in the era of COVID-19: maximizing infection control while minimizing heart dose. *Adv Radiat Oncol* 2020;**5**:573–574.
406. Petersen PM, Aznar MC, Berthelsen AK, Loft A, Schut DA, Maraldo M, *et al.* Prospective phase II trial of image-guided radiotherapy in Hodgkin lymphoma: benefit of deep inspiration breath-hold. *Acta Oncol (Madr)* 2015;**54**:60–66.
407. Persson GF, Scherman Rydhög J, Josipovic M, Maraldo M V, Nygård L, Costa J, *et al.* Deep inspiration breath-hold volumetric modulated arc radiotherapy decreases dose to mediastinal structures in locally advanced lung cancer. *Acta Oncol (Madr)* 2016;**55**:1053–1056.
408. Dabaja BS, Hoppe BS, Plastaras JP, Newhauser W, Rosolova K, Flampouri S, *et al.* Proton therapy for adults with mediastinal lymphomas: the International Lymphoma Radiation Oncology Group guidelines. *Blood* 2018;**132**:1635–1646. Erratum in: *Blood* 2019;133:1384–1385.
409. Rotz SJ, Ryan TD, Hayek SS. Cardiovascular disease and its management in children and adults undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Thromb Thrombolysis* 2021;**51**:854–869.
410. Oliveira GH, Al-Kindi SG, Guha A, Dey AK, Rhea IB, DeLima MJ. Cardiovascular risk assessment and management of patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021;**56**:544–551.
411. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, *et al.* Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;**106**:2912–2919.
412. Tichelli A, Bucher C, Rovó A, Stussi G, Stern M, Paulussen M, *et al.* Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood* 2007;**110**:3463–3471.
413. Alblooshi R, Kanfar S, Lord B, Atenafu EG, Michelis FV, Pasic I, *et al.* Clinical prevalence and outcome of cardiovascular events in the first 100 days postallogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Eur J Haematol* 2021;**106**:32–39.
414. Duléry R, Mohty R, Labopin M, Sestili S, Malard F, Brissot E, *et al.* Early cardiac toxicity associated with post-transplant cyclophosphamide in allogeneic stem cell transplantation. *JACC CardioOncology* 2021;**3**:250–259.
415. López-Fernández T, Vadillo IS, de la Guía AL, Barbier KH. Cardiovascular issues in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Curr Treat Options Oncol* 2021;**22**:51.
416. Ohmoto A, Fuji S. Cardiac complications associated with hematopoietic stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021;**56**:2637–2643.
417. Takatsuka H, Nakajima T, Nomura K, Okikawa Y, Wakae T, Toda A, *et al.* Prognosis value of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide for heart failure in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Hematology* 2006;**11**:351–354.
418. Snowden JA, Hill GR, Hunt P, Carnoutsos S, Spearing RL, Espiner E, *et al.* Assessment of cardiotoxicity during haemopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide. *Bone Marrow Transplant* 2000;**26**:309–313.
419. Alvarez-Cardona JA, Zhang KW, Mitchell JD, Zaha VG, Fisch MJ, Lenihan DJ. Cardiac biomarkers during cancer therapy: practical applications for cardio-oncology. *JACC CardioOncology* 2020;**2**:791–794.
420. Mohammed J, Smith SR, Burns L, Basak G, Aljurf M, Savani BN, *et al.* Role of physical therapy before and after hematopoietic stem cell transplantation: white paper report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;**25**:e191–e198.
421. Haugnes HS, Wethal T, Aass N, Dahl O, Klepp O, Langberg CW, *et al.* Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2010;**28**:4649–4657.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

422. Herrmann J. Cardiovascular toxicity with cisplatin in patients with testicular cancer: looking for something heavier than heavy metal. *JACC CardioOncology* 2020;**2**: 456–459.
423. Cerchione C, Peleteiro Raíndo A, Mosquera Orgueira A, Mosquera Torre A, Bao Pérez L, Marconi G, *et al.* Safety of FLT3 inhibitors in patients with acute myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol* 2021;**14**:851–865.
424. Dong H, Yao L, Wang M, Wang M, Li X, Sun X, *et al.* Can ACEI/ARB prevent the cardiotoxicity caused by chemotherapy in early-stage breast cancer?—A meta-analysis of randomized controlled trials. *Transl Cancer Res* 2020;**11**: 7034–7043.
425. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, *et al.* Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:213–220.
426. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, *et al.* Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2020;**382**: 610–621.
427. Hussain Y, Drill E, Dang CT, Liu JE, Steingart RM, Yu AF. Cardiac outcomes of trastuzumab therapy in patients with HER2-positive breast cancer and reduced left ventricular ejection fraction. *Breast Cancer Res Treat* 2019;**175**:239–246.
428. Leong DP, Cosman T, Alhussein MM, Kumar Tyagi N, Karampatos S, Barron CC, *et al.* Safety of continuing trastuzumab despite mild cardiotoxicity: a phase I trial. *JACC CardioOncology* 2019;**1**:1–10.
429. Omland T, Heck SL, Gulati G. The role of cardioprotection in cancer therapy cardiotoxicity: *JACC: CardioOncology* state-of-the-art review. *Cardio Oncol* 2022;**4**: 19–37.
430. Russell SD, Blackwell KL, Lawrence J, Pippen JE, Roe MT, Wood F, *et al.* Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: A combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;**28**:3416–3421.
431. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, *et al.* Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005;**23**:7820–7826.
432. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, Durand JB, Broglio K, Hess KR, *et al.* Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2006;**24**:4107–4115.
433. Khoury K, Lynce F, Barac A, Geng X, Dang C, Yu AF, *et al.* Long-term follow-up assessment of cardiac safety in SAFE-HEaRt, a clinical trial evaluating the use of HER2-targeted therapies in patients with breast cancer and compromised heart function. *Breast Cancer Res Treat* 2021;**185**:863–868.
434. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen J V, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, *et al.* Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:1755–1764.
435. Power JR, Alexandre J, Choudhary A, Ozbay B, Hayek S, Asnani A, *et al.* Electrocardiographic manifestations of immune checkpoint inhibitor myocarditis. *Circulation* 2021;**144**:1521–1523. Erratum in: *Circulation* 2021;144:e490.
436. Zhang L, Zlotoff DA, Awadalla M, Mahmood SS, Nohria A, Hassan MZO, *et al.* Major adverse cardiovascular events and the timing and dose of corticosteroids in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Circulation* 2020;**141**: 2031–2034.
437. Boughdad S, Latifyan S, Fenwick C, Bouchaab H, Suffiotti M, Moslehi JJ, *et al.* 68Ga-DOTATOC PET/CT to detect immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *J Immunother Cancer* 2021;**9**:e003594.
438. Finke D, Heckmann MB, Herpel E, Katus HA, Haberkorn U, Leuschner F, *et al.* Early detection of checkpoint inhibitor-associated myocarditis using 68Ga-FAPI PET/CT. *Front Cardiovasc Med* 2021;**8**:614997.
439. Chen Y, Jia Y, Liu Q, Shen Y, Zhu H, Dong X, *et al.* Myocarditis related to immune checkpoint inhibitors treatment: two case reports and literature review. *Ann Palliat Med* 2021;**10**:8512–8517.
440. Palaskas NL, Segura A, Lelenwa L, Siddiqui BA, Subudhi SK, Lopez-Mattei J, *et al.* Immune checkpoint inhibitor myocarditis: elucidating the spectrum of disease through endomyocardial biopsy. *Eur J Heart Fail* 2021;**23**:1725–1735.
441. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, *et al.* 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. *Eur Heart J* 2020;**41**:655–720.
442. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, *et al.* 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022;**43**:3997–4126.
443. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, *et al.* 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021;**42**:3427–3520.
444. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, *et al.* 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015;**36**:2921–2964.
445. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, *et al.* Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document. *Circ Heart Fail* 2020;**13**:e007405.
446. Thuny F, Alexandre J, Salem JE, Mirabel M, Dolladille C, Cohen-Solal A, *et al.* Management of immune checkpoint inhibitor–induced myocarditis: the French Working Group's Plea for a pragmatic approach. *JACC CardioOncology* 2021;**3**: 157–161.
447. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-α, in patients with moderate-to-severe heart failure: Results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;**107**:3133–3140.
448. Cautela J, Zeriouh S, Gaubert M, Bonello L, Laine M, Peyrol M, *et al.* Intensified immunosuppressive therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis. *J Immunother Cancer* 2020;**8**:e001887.
449. Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, Cautela J, Thuny F, Cohen AA, *et al.* Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol* 2020;**6**:865–871.
450. Roth ME, Muluneh B, Jensen BC, Madamanchi C, Lee CB. Left ventricular dysfunction after treatment with ipilimumab for metastatic melanoma. *Am J Ther* 2016;**23**: e1925–e1928.
451. Weinstock C, Khozin S, Suzman D, Zhang L, Tang S, Wahby S, *et al.* U.S. Food and Drug Administration approval summary: atezolizumab for metastatic non–small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2017;**23**:4534–4539.
452. Ball S, Ghosh RK, Wongsaengsak S, Bandyopadhyay D, Ghosh GC, Aronow WS, *et al.* Cardiovascular toxicities of immune checkpoint inhibitors: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:1714–1727.
453. Thavendiranathan P, Zhang L, Zafar A, Drobni ZD, Mahmood SS, Cabral M, *et al.* Myocardial T1 and T2 mapping by magnetic resonance in patients with immune checkpoint inhibitor–associated myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:1503–1516.
454. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, *et al.* Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018;**36**:1714–1768.
455. Guha A, Addison D, Jain P, Gutierrez JM, Ghosh A, Roddie C, *et al.* Cardiovascular events associated with chimeric antigen receptor T cell therapy: cross-sectional FDA adverse events reporting system analysis: cardiovascular events with CAR-T therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;**26**:2211–2216.
456. Kupari M, Volin L, Suokas A, Hekali P, Ruutu T. Cardiac involvement in bone marrow transplantation: serial changes in left ventricular size, mass and performance. *J Intern Med* 1990;**227**:259–266.
457. Tonorezos ES, Stillwell EE, Calloway JJ, Glew T, Wessler JD, Rebolledo BJ, *et al.* Arrhythmias in the setting of hematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transplant* 2015;**50**:1212–1216.
458. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, *et al.* 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;**42**:1289–1367.
459. Abo S, Ritchie D, Denehy L, Panek-Hudson Y, Irving L, Granger CL. A hospital and home-based exercise program to address functional decline in people following allogeneic stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 2018;**26**:1727–1736.
460. Squires RW, Shultz AM, Herrmann J. Exercise training and cardiovascular health in cancer patients. *Curr Oncol Rep* 2018;**20**:27.
461. Keen C, Skilbeck J, Ross H, Smith L, Collins K, Dixey J, *et al.* Is it feasible to conduct a randomised controlled trial of pretransplant exercise (prehabilitation) for patients with multiple myeloma awaiting autologous haematopoietic stem cell transplantation? Protocol for the PREeMPT study. *BMJ Open* 2018;**8**:e021333.
462. Desai R, Desai A, Abbas SA, Patel U, Bansod S, Damarlapally N, *et al.* National prevalence, trends and outcomes of takotsubo syndrome in hospitalizations with prior history of mediastinal/intrathoracic cancer and radiation therapy. *Int J Cardiol* 2020;**309**:14–18.
463. Sattler K, El-Battrawy I, Lang S, Zhou X, Schramm K, Tülümen E, *et al.* Prevalence of cancer in Takotsubo cardiomyopathy: short and long-term outcome. *Int J Cardiol* 2017;**238**:159–165.
464. Omerovic E, Citro R, Bossone E, Redfors B, Backs J, Bruns B, *et al.* Pathophysiology of Takotsubo syndrome—a joint scientific statement from the HFA TTS and Myocardial Function Working Group of the ESC—Part 2: vascular pathophysiology, gender and sex hormones, genetics, chronic cardiovascular problems and clinical implications. *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:274–286.
465. Omerovic E, Citro R, Bossone E, Redfors B, Backs J, Bruns B, *et al.* Pathophysiology of Takotsubo syndrome—a joint scientific statement from the HFA TTS Study Group and Myocardial Function Working Group of the ESC—Part 1: overview and the central role for catecholamines and sympathetic nervous system. *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:257–273.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

466. Couch LS, Fiedler J, Chick G, Clayton R, Dries E, Wienecke LM, *et al.* Circulating microRNAs predispose to Takotsubo syndrome following high-dose adrenaline exposure. *Cardiovasc Res* 2022;**118**:1758–1770.
467. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, *et al.* International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J* 2018;**39**:2047–2062.
468. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, *et al.* International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J* 2018;**39**:2032–2046.
469. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, *et al.* Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:8–27.
470. Demers M, Krause DS, Schatzberg D, Martinod K, Voorhees JR, Fuchs TA, *et al.* Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;**109**:13076–13081.
471. Mrotzek SM, Lena A, Hadzibegovic S, Ludwig R, Al-Rashid F, Mahabadi AA, *et al.* Assessment of coronary artery disease during hospitalization for cancer treatment. *Clin Res Cardiol* 2021;**110**:200–210.
472. Nykl R, Fischer O, Vykoupil K, Taborsky M. A unique reason for coronary spasm causing temporary ST elevation myocardial infarction (inferior STEMI)—systemic inflammatory response syndrome after use of pembrolizumab. *Arch Med Sci Atheroscler Dis* 2017;**2**:100–102.
473. Ferreira M, Pichon E, Carmier D, Bouquet E, Pageot C, Bejan-Angoulvant T, *et al.* Coronary toxicities of anti-PD-1 and anti-PD-L1 immunotherapies: a case report and review of the literature and international registries. *Target Oncol* 2018;**13**:509–515.
474. Iannaccone M, D'Ascenzo F, Vadalà P, Wilton SB, Noussan P, Colombo F, *et al.* Prevalence and outcome of patients with cancer and acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a BleeMACS substudy. *Eur Heart Journal Acute Cardiovasc Care* 2018;**7**:631–638.
475. Bharadwaj A, Potts J, Mohamed MO, Parwani P, Swamy P, Lopez-Mattei JC, *et al.* Acute myocardial infarction treatments and outcomes in 6.5 million patients with a current or historical diagnosis of cancer in the USA. *Eur Heart J* 2020;**41**:2183–2193.
476. Velders MA, Boden H, Hofma SH, Osanto S, Van Der Hoeven BL, Heestermans AACM, *et al.* Outcome after ST elevation myocardial infarction in patients with cancer treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2013;**112**:1867–1872.
477. Ueki Y, Vögeli B, Karagiannis A, Zanchin T, Zanchin C, Rhyner D, *et al.* Ischemia and bleeding in cancer patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC CardioOncology* 2019;**1**:145–155.
478. Potts JE, Iliescu CA, Lopez Mattei JC, Martinez SC, Holmvang L, Ludman P, *et al.* Percutaneous coronary intervention in cancer patients: a report of the prevalence and outcomes in the United States. *Eur Heart J* 2019;**40**:1790–1800.
479. Guddati AK, Joy PS, Kumar G. Analysis of outcomes of percutaneous coronary intervention in metastatic cancer patients with acute coronary syndrome over a 10-year period. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;**142**:471–479.
480. Pothineni NV, Shah NN, Rochlani Y, Saad M, Kovelamudi S, Marmagkiolis K, *et al.* Temporal trends and outcomes of acute myocardial infarction in patients with cancer. *Ann Transl Med* 2017;**5**:482.
481. Yusuf SW, Daraban N, Abbasi N, Lei X, Durand JB, Daher IN. Treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population. *Clin Cardiol* 2012;**35**:443–450.
482. Gevaert SA, Halvorsen S, Sinnaeve PR, Sambola A, Gulati G, Lancellotti P, *et al.* Evaluation and management of cancer patients presenting with acute cardiovascular disease: a Consensus Document of the Acute CardioVascular Care (ACVC) association and the ESC council of Cardio-Oncology—Part 1: acute coronary syndromes and acute pericardial diseases. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;**10**:947–959.
483. Mohamed MO, Van Spall HGC, Kontopantelis E, Alkhouli M, Barac A, Elgendy IY, *et al.* Effect of primary percutaneous coronary intervention on in-hospital outcomes among active cancer patients presenting with ST-elevation myocardial infarction: a propensity score matching analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;**10**:829–839.
484. Iliescu CA, Grines CL, Herrmann J, Yang EH, Cilingiroglu M, Charitakis K, *et al.* SCAI Expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (endorsed by the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencionista). *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;**87**:E202–E223.
485. Iliescu CA, Cilingiroglu M, Giza DE, Rosales O, Lebeau J, Guerrero-Mantilla I, *et al.* 'Bringing on the light' in a complex clinical scenario: optical coherence tomography–guided discontinuation of antiplatelet therapy in cancer patients with coronary artery disease (PROTECT-OCT registry). *Am Heart J* 2017;**194**:83–91.
486. Iliescu C, Balanescu DV, Donisan T, Giza DE, Muñoz Gonzalez ED, Cilingiroglu M, *et al.* Safety of diagnostic and therapeutic cardiac catheterization in cancer patients with acute coronary syndrome and chronic thrombocytopenia. *Am J Cardiol* 2018;**122**:1465–1470.
487. Cianci G, Morelli MF, Cannita K, Morese R, Ricevuto E, Di Rocco ZC, *et al.* Prophylactic options in patients with 5-fluorouracil-associated cardiotoxicity. *Br J Cancer* 2003;**88**:1507–1509.
488. Ambrosy AP, Kunz PL, Fisher GA, Witteles RM. Capecitabine-induced chest pain relieved by diltiazem. *Am J Cardiol* 2012;**110**:1623–1626.
489. Akpek G, Hartshorn KL. Failure of oral nitrate and calcium channel blocker therapy to prevent 5-fluorouracil-related myocardial ischemia: a case report. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;**43**:157–161.
490. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, Moudgil R, Yeh ETH. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: part 2. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:2552–2565.
491. Campia U, Moslehi JJ, Amiri-Kordestani L, Barac A, Beckman JA, Chism DD, *et al.* Cardio-oncology: vascular and metabolic perspectives: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;**139**:e579–e602.
492. Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:2231–2247.
493. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-oncology: an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res* 2016;**118**:1008–1020.
494. Novo G, Di Lisi D, Bronte E, MacAione F, Accurso V, Badalamenti G, *et al.* Cardiovascular toxicity in cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors: a real-world single-center experience. *Oncology* 2020;**98**:445–451.
495. Bharadwaj AS, Swamy PM, Mamas MA. Outcomes of percutaneous coronary interventions in cancer patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2020;**18**:25–32.
496. Kwok CS, Wong CW, Kontopantelis E, Barac A, Brown SA, Velagapudi P, *et al.* Percutaneous coronary intervention in patients with cancer and readmissions within 90 days for acute myocardial infarction and bleeding in the USA. *Eur Heart J* 2021;**42**:1019–1034.
497. van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttorp MJ, Rensing BJ, *et al.* Predictors of coronary stent thrombosis. The Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:1399–1409.
498. Urban P, Mehran R, Colleran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, *et al.* Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2019;**140**:240–261.
499. Stewart MH, Jahangir E, Polin NM. Valvular heart disease in cancer patients: etiology, diagnosis, and management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;**19**:53.
500. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *J Am Med Assoc* 2003;**290**:2831–2837.
501. Salz T, Zabor EC, de Nully Brown P, Dalton SO, Raghunathan NJ, Matasar MJ, *et al.* Preexisting cardiovascular risk and subsequent heart failure among non-Hodgkin lymphoma survivors. *J Clin Oncol* 2017;**35**:3837–3843.
502. Serrano C, Cortés J, De Mattos-Arruda L, Bellet M, Gómez P, Saura C, *et al.* Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol* 2012;**23**:897–902.
503. Sato A, Yoshihisa A, Miyata-Tatsumi M, Oikawa M, Kobayashi A, Ishida T, *et al.* Valvular heart disease as a possible predictor of trastuzumab-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Mol Clin Oncol* 2019;**10**:37–42.
504. Watanabe Y, Kozuma K, Hioki H, Kawashima H, Nara Y, Kataoka A, *et al.* Comparison of results of transcatheter aortic valve implantation in patients with versus without active cancer. *Am J Cardiol* 2016;**118**:572–577.
505. Nagata H, Kanzaki R, Kanou T, Ose N, Funaki S, Shintani Y, *et al.* Two cases of lobectomy for lung cancer after transcatheter aortic valve implantation. *Surg Case Reports* 2018;**4**:139.
506. Landes U, Iakobishvili Z, Vronsky D, Zusman O, Barsheshet A, Jaffe R, *et al.* Transcatheter aortic valve replacement in oncology patients with severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;**12**:78–86.
507. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, *et al.* 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;**43**:561–632.
508. López-Fernández T, Martín-García A, Roldán Rabadán I, Mitroi C, Mazón Ramos P, Díez-Villanueva P, *et al.* Atrial fibrillation in active cancer patients: expert position paper and recommendations. *Rev Española Cardiol (English Ed)* 2019;**72**:749–759.
509. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:945–953.
510. Yun JP, Choi EK, Do Han K, Park SH, Jung JH, Park SH, *et al.* Risk of atrial fibrillation according to cancer type: a nationwide population-based study. *JACC CardioOncology* 2021;**3**:221–232.
511. Guha A, Fradley MG, Dent SF, Weintraub NL, Lustberg MB, Alonso A, *et al.* Incidence, risk factors, and mortality of atrial fibrillation in breast cancer: a SEER-Medicare analysis. *Eur Heart J* 2021;**43**:300–312.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

512. Hu YF, Liu CJ, Chang PMH, Tsao HM, Lin YJ, Chang SL, *et al.* Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. *Int J Cardiol* 2013;**165**:355–357.
513. Mosarla RC, Vaduganathan M, Qamar A, Moslehi J, Piazza G, Giugliano RP. Anticoagulation strategies in patients with cancer: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:1336–1349.
514. Malavasi VL, Fantecchi E, Gianolio L, Pesce F, Longo G, Marietta M, *et al.* Atrial fibrillation in patients with active malignancy and use of anticoagulants: underprescription but no adverse impact on all-cause mortality. *Eur J Intern Med* 2019;**59**:27–33.
515. Al-Kindi SG, Oliveira GH. Prevalence of preexisting cardiovascular disease in patients with different types of cancer the unmet need for onco-cardiology. *Mayo Clin Proc* 2016;**91**:81–83.
516. Alexandre J, Moslehi JJ, Bersell KR, Funck-Brentano C, Roden DM, Salem JE. Anticancer drug-induced cardiac rhythm disorders: current knowledge and basic underlying mechanisms. *Pharmacol Ther* 2018;**189**:89–103.
517. Boriani G, Corradini P, Cuneo A, Falanga A, Foà R, Gaidano G, *et al.* Practical management of ibrutinib in the real life: focus on atrial fibrillation and bleeding. *Hematol Oncol* 2018;**36**:624–632.
518. Tang CPS, Lip GYH, McCormack T, Lyon AR, Hillmen P, Iyengar S, *et al.* Management of cardiovascular complications of Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Br J Haematol* 2022;**196**:70–78.
519. Pastori D, Marang A, Bisson A, Menichelli D, Herbert J, Lip GYH, *et al.* Thromboembolism, mortality, and bleeding in 2,435,541 atrial fibrillation patients with and without cancer: a nationwide cohort study. *Cancer* 2021;**127**:2122–2129.
520. Potpara TS, Lip GYH, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Van Gelder IC, Heidbuchel H, *et al.* The 4S-AF scheme (Stroke Risk; Symptoms; Severity of Burden; Substrate): a novel approach to in-depth characterization (rather than classification) of atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2021;**121**:270–278.
521. Boriani G, Bonini N, Albini A, Venturelli A, Imberti JF, Vitolo M. Cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: current evidence, practical considerations, and controversies in a complex clinical scenario. *Kardiol Pol* 2020;**78**:1088–1098.
522. Kanmanthareddy A, Vallakati A, Reddy Yeruva M, Dixit S, Di Biase L, Mansour M, *et al.* Pulmonary vein isolation for atrial fibrillation in the postpneumonectomy population: a feasibility, safety, and outcomes study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;**26**:385–389.
523. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, En Chiang C, Fargo R, Freedman B, *et al.* Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2018;**154**:1121–1201.
524. Proietti M, Lane DA, Boriani G, Lip GYH. Stroke prevention, evaluation of bleeding risk, and anticoagulant treatment management in atrial fibrillation contemporary international guidelines. *Can J Cardiol* 2019;**35**:619–633.
525. Boriani G, Lee G, Parrini I, Lopez-Fernandez T, Lyon AR, Suter T, *et al.* Anticoagulation in patients with atrial fibrillation and active cancer: an international survey on patient management. *Eur J Prev Cardiol* 2021;**28**:611–621.
526. D'Souza M, Carlson N, Fosbøl E, Lamberts M, Smedegaard L, Nielsen D, *et al.* CHA_2DS_2-VASC score and risk of thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation and recent cancer. *Eur J Prev Cardiol* 2018;**25**:651–658.
527. Farmakis D. Anticoagulation for atrial fibrillation in active cancer: what the cardiologists think. *Eur J Prev Cardiol* 2021;**28**:608–610.
528. Cohen A, Donal E, Delgado V, Pepi M, Tsang T, Gerber B, *et al.* EACVI recommendations on cardiovascular imaging for the detection of embolic sources: endorsed by the Canadian Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;**22**:E24–E57.
529. Schulman S, Anger SU, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost* 2010;**8**:202–204.
530. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, *et al.* 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021;**23**:1612–1676.
531. Chen ST, Hellkamp AS, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, Fox KAA, *et al.* Efficacy and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and a history of cancer: Observations from ROCKET AF. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019;**5**:145–152.
532. Melloni C, Dunning A, Granger CB, Thomas L, Khouri MG, Garcia DA, *et al.* Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of cancer: insights from the ARISTOTLE trial. *Am J Med* 2017;**130**:1440–1448.e1.
533. Fanola CL, Ruff CT, Murphy SA, Jin J, Duggal A, Babilonia NA, *et al.* Efficacy and safety of edoxaban in patients with active malignancy and atrial fibrillation: analysis of the engage AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc* 2018;**7**:e008987.
534. Sawant AC, Kumar A, McCray W, Tetewsky S, Parone L, Sridhara S, *et al.* Superior safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in patients with atrial fibrillation and underlying cancer: a national Veterans Affairs database study. *J Geriatr Cardiol* 2019;**16**:706–709.
535. Shah S, Norby FL, Datta YH, Lutsey PL, MacLehose RF, Chen LY, *et al.* Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood Adv* 2018;**2**:200–209.
536. Mariani MV, Magnocavallo M, Straito M, Piro A, Severino P, Iannucci G, *et al.* Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and cancer a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2021;**51**:419–429.
537. Deitelzweig S, Keshishian AV, Zhang Y, Kang A, Dhamane AD, Luo X, *et al.* Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients with active cancer. *JACC CardioOncology* 2021;**3**:411–424.
538. Lin YS, Kuan FC, Chao TF, Wu M, Chen SW, Chen MC, *et al.* Mortality associated with the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in cancer patients: dabigatran versus rivaroxaban. *Cancer Med* 2021;**10**:7079–7088.
539. Isogai T, Saad AM, Abushouk AI, Shekhar S, Kuroda S, Gad MM, *et al.* Procedural and short-term outcomes of percutaneous left atrial appendage closure in patients with cancer. *Am J Cardiol* 2021;**141**:154–157.
540. Boriani G, Fauchier L, Aguinaga L, Beattie JM, Blomstrom Lundqvist C, Cohen A, *et al.* European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2019;**21**:7–8.
541. Butt JH, Olesen JB, Havers-Borgersen E, Gundlund A, Andersson C, Gislason GH, *et al.* Risk of thromboembolism associated with atrial fibrillation following noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:2027–2036.
542. Enriquez A, Biagi J, Redfearn D, Boles U, Kamel D, Ali FS, *et al.* Increased incidence of ventricular arrhythmias in patients with advanced cancer and implantable cardioverter-defibrillators. *JACC Clin Electrophysiol* 2017;**3**:50–56.
543. Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol* 2016;**594**:2459–2468.
544. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, *et al.* 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 2018;**15**:e190–e252.
545. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993;**88**:782–784.
546. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB, Hammadah M, Joglar JA, Leclerc J, *et al.* Drug-induced arrhythmias: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;**142**:E214–E233.
547. AZCERT. CredibleMeds.org n.d.
548. Coppola C, Rienzo A, Piscopo G, Barbieri A, Arra C, Maurea N. Management of QT prolongation induced by anti-cancer drugs: target therapy and old agents. Different algorithms for different drugs. *Cancer Treat Rev* 2018;**63**:135–143.
549. European Medicines Agency. ICH guideline E14/S7B on clinical and nonclinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential—questions & answers. *Sci Med Heal* 2020:EMA/CHMP/ICH/415588/2020.
550. Atallah-Yunes SA, Kadado AJ, Kaufman GP, Hernandez-Montfort J. Immune checkpoint inhibitor therapy and myocarditis: a systematic review of reported cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019;**145**:1527–1557.
551. Cirne F, Zhou S, Kappel C, El-Kadi A, Barron CC, Ellis PM, *et al.* ALK inhibitor-induced bradycardia: a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2021;**161**:9–17.
552. Hassen LJ, Lenihan DJ, Baliga RR. Hypertension in the cardio-oncology clinic. *Heart Fail Clin* 2019;**15**:487–495.
553. Szmit S, Jurczak W, Zaucha JM, Drozd-Sokołowska J, Spychałowicz W, Joks M, *et al.* Pre-existing arterial hypertension as a risk factor for early left ventricular systolic dysfunction following (R)-CHOP chemotherapy in patients with lymphoma. *J Am Soc Hypertens* 2014;**8**:791–799.
554. Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G, Cartentì G, Ricevuto E, Tudini M, *et al.* Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann Oncol* 2009;**20**:1535–1542.
555. Penttilä P, Rautiola J, Poussa T, Peltola K, Bono P. Angiotensin inhibitors as treatment of sunitinib/pazopanib-induced hypertension in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2017;**15**:384–390.e3.
556. Izzedine H, Derosa L, Le Teuff G, Albiges L, Escudier B. Hypertension and angiotensin system inhibitors: impact on outcome in sunitinib-treated patients for metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2015;**26**:1128–1133.
557. McKay RR, Rodriguez GE, Lin X, Kaymakcalan MD, Hamnvik OPR, Sabbisetti VS, *et al.* Angiotensin system inhibitors and survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2015;**21**:2471–2479.
558. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007;**5**:632–634.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

559. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, Murabito JM, Magnani JW, O'Donnell CJ. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thromb Res* 2016;**145**:27–33.
560. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer—a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 2013;**49**:1404–1413.
561. Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer* 2011;**117**:1334–1349.
562. Abdulla A, Davis WM, Ratnaweera N, Szefer E, Ballantyne Scott B, Lee AYY. A meta-analysis of case fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding in patients with cancer. *Thromb Haemost* 2020;**120**:702–713.
563. Mulder FI, Carrier M, van Doormaal F, Robin P, Otten HM, Salaun PY, *et al.* Risk scores for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: results from an individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2020;**18**:2622–2628.
564. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2009;**27**:4839–4847.
565. Li X, Hu Y, Lin P, Zhang J, Tang Y, Yi Q, *et al.* Comparison of different clinical prognostic scores in patients with pulmonary embolism and active cancer. *Thromb Haemost* 2021;**121**:834–844.
566. Konstantinides SV, Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Ageno W, *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;**41**:543–603.
567. Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, Bauersachs R, Becattini C, Brodmann M, *et al.* Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur J Prev Cardiol* 2022;**29**:1248–1263
568. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Elkind MS V, *et al.* Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:926–938.
569. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol* 2018;**72**:89–93.
570. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, *et al.* Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2012;**30**:2876–2884.
571. Hooks M, Okasha O, Velangi PS, Nijjar PS, Farzaneh-Far A, Shenoy C. Left ventricular thrombus on cardiovascular magnetic resonance imaging in non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020. doi:10.1093/ehjci/jeaa244. Online ahead of print 7 October 2020.
572. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, *et al.* Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;**349**:146–153.
573. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, *et al.* Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006;**119**:1062–1072.
574. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb* 2006;**12**:389–396.
575. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, *et al.* Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1729–1735.
576. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, *et al.* Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA J Am Med Assoc* 2015;**314**:677–686.
577. Lee YJ, Park JK, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, *et al.* Bleeding risk and major adverse events in patients with cancer on oral anticoagulation therapy. *Int J Cardiol* 2016;**203**:372–378.
578. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, *et al.* Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;**378**:615–624.
579. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, *et al.* Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;**36**:2017–2023.
580. McBane II RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, *et al.* Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;**18**:411–421.
581. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman M V, Connors JM, *et al.* Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;**382**:1599–1607.
582. Ay C, Beyer-Westendorf J, Pabinger I. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants. *Ann Oncol* 2019;**30**:897–907.
583. Ageno W, Vedovati MC, Cohen A, Huisman M, Bauersachs R, Gussoni G, *et al.* Bleeding with apixaban and dalteparin in patients with cancer-associated venous thromboembolism: results from the Caravaggio study. *Thromb Haemost* 2021;**121**:616–624.
584. Cohen A, Keshishian A, Lee T, Wygant G, Rosenblatt L, Hlavacek P, *et al.* Effectiveness and safety of apixaban, low-molecular-weight heparin, and warfarin among venous thromboembolism patients with active cancer: a US claims data analysis. *Thromb Haemost* 2021;**121**:383–395.
585. Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, Klok FA, Rosovsky RP, Martin AC, *et al.* Direct oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism associated with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2020;**120**:1128–1136.
586. Sabatino J, De Rosa S, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Direct oral anticoagulants in patients with active cancer: a systematic review and meta-analysis. *JACC CardioOncology* 2020;**2**:428–440.
587. Kraaijpoel N, Carrier M. How I treat cancer-associated venous thromboembolism. *Blood* 2019;**133**:291–298.
588. Den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman M V. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol* 2011;**29**:2405–2409.
589. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivias I, Marin-Barrera L, *et al.* Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thromb Res* 2017;**157**:90–96.
590. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman M V, *et al.* Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost* 2015;**13**:1028–1035.
591. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, *et al.* 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:e25–e197.
592. Riondino S, Ferroni P, Del Monte G, Formica V, Guadagni F, Roselli M. Venous thromboembolism in cancer patients on simultaneous and palliative care. *Cancers (Basel)* 2020;**12**:1167.
593. Xin Z, Liu F, Du Y, Mao F, Wang X, Xu P, *et al.* Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2020;**9**:2970–2981.
594. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, *et al.* 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019;**20**:e566–e581.
595. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, *et al.* Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;**346**:975–980.
596. Khorana A, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;**111**:4902–4907.
597. Gerotziafas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, AboElnazar E, Spyropoulos AC, El Shemmari S, *et al.* A predictive score for thrombosis associated with breast, colorectal, lung, or ovarian cancer: the prospective COMPASS–cancer-associated thrombosis study. *Oncologist* 2017;**22**:1222–1231.
598. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, *et al.* Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009;**10**:943–949.
599. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, *et al.* Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2012;**366**:601–609.
600. Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, De Tursi M, Russi I, Rutjes AWSS. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;**12**:CD008500.
601. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, *et al.* Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;**380**:711–719.
602. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, *et al.* Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;**380**:720–728.
603. Angelini DE, Radivoyevitch T, McCrae KR, Khorana AA. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation. *Am J Hematol* 2019;**94**:780–785.
604. Menapace LA, McCrae KR, Khorana AA. Predictors of recurrent venous thromboembolism and bleeding on anticoagulation. *Thromb Res* 2016;**140**:S93–S98.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

605. Roule V, Verdier L, Blanchart K, Ardouin P, Lemaitre A, Bignon M, *et al.* Systematic review and meta-analysis of the prognostic impact of cancer among patients with acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord* 2020;**20**:38.
606. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;**152**:706–715.
607. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, *et al.* 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2018;**39**:213–260.
608. Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkhoff D, Hall SA, Henry TD, *et al.* SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;**94**:29–37.
609. Schiffer CA, Bohlke K, Anderson KC. Platelet transfusion for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract* 2018;**14**:129–133.
610. Al-Samkari H, Connors JM. Managing the competing risks of thrombosis, bleeding, and anticoagulation in patients with malignancy. *Blood Adv* 2019;**3**:3770–3779.
611. Parr SK, Liang J, Schadler KL, Gilchrist SC, Steele CC, Ade CJ. Anticancer therapy-related increases in arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e015598.
612. Gambichler T, Strutzmann S, Tannapfel A, Susok L. Paraneoplastic acral vascular syndrome in a patient with metastatic melanoma under immune checkpoint blockade. *BMC Cancer* 2017;**17**:327.
613. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Schernthaner GH, Schillinger M, Mitterbauer-Hohendanner G, Sillaber C, *et al.* Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol* 2011;**86**:533–539.
614. Dorer DJ, Knickerbocker RK, Baccarani M, Cortes JE, Hochhaus A, Talpaz M, *et al.* Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. *Leuk Res* 2016;**48**:84–91.
615. Valent P, Hadzijusufovic E, Schernthaner GH, Wolf D, Rea D, Le Coutre P. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. *Blood* 2015;**125**:901–906.
616. Montani D, Bergot E, Günther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, *et al.* Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;**125**:2128–2137.
617. Ranchoux B, Günther S, Quarck R, Chaumais MC, Dorfmüller P, Antigny F, *et al.* Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am J Pathol* 2015;**185**:356–371.
618. Jevnikar M, Montani D, Savale L, Seferian A, Jutant EM, Boucly A, *et al.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and totally implantable central venous access systems. *Eur Respir J* 2021;**57**:2002208.
619. Price LC, Seckl MJ, Dorfmüller P, Wort SJ. Tumoral pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2019;**28**:180065.
620. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, *et al.* 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022;**43**:3618–3731.
621. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, *et al.* Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;**362**:2260–2270.
622. Imazio M, Colopi M, De Ferrari GM. Pericardial diseases in patients with cancer: Contemporary prevalence, management and outcomes. *Heart* 2020;**106**:569–574.
623. Kim SR, Kim EK, Cho J, Chang SA, Park SJ, Lee SC, *et al.* Effect of anti-inflammatory drugs on clinical outcomes in patients with malignant pericardial effusion. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:1551–1561.
624. Gong J, Drobni ZD, Zafar A, Quinaglia T, Hartmann S, Gilman HK, *et al.* Pericardial disease in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2021;**9**:e002771.
625. Inno A, Maurea N, Metro G, Carbone A, Russo A, Gori S. Immune checkpoint inhibitors-associated pericardial disease: a systematic review of case reports. *Cancer Immunol Immunother* 2021;**70**:3041–3053.
626. Sánchez-Enrique C, Nuñez-Gil IJ, Viana-Tejedor A, De Agustín A, Vivas D, Palacios-Rubio J, *et al.* Cause and long-term outcome of cardiac tamponade. *Am J Cardiol* 2016;**117**:664–669.
627. Saab J, Hoda RS, Narula N, Hoda SA, Geraghty BE, Nasar A, *et al.* Diagnostic yield of cytopathology in evaluating pericardial effusions: clinicopathologic analysis of 419 specimens. *Cancer Cytopathol* 2017;**125**:128–137.
628. Patel N, Rafique AM, Eshaghian S, Mendoza F, Biner S, Cercek B, *et al.* Retrospective comparison of outcomes, diagnostic value, and complications of percutaneous prolonged drainage versus surgical pericardiotomy of pericardial effusion associated with malignancy. *Am J Cardiol* 2013;**112**:1235–1239.
629. Palaskas N, Morgan J, Daigle T, Banchs J, Durand JB, Hong D, *et al.* Targeted cancer therapies with pericardial effusions requiring pericardiocentesis focusing on immune checkpoint inhibitors. *Am J Cardiol* 2019;**123**:1351–1357.
630. Shaheen S, Mirshahidi H, Nagaraj G, Hsueh CT. Conservative management of nivolumab-induced pericardial effusion: a case report and review of literature. *Exp Hematol Oncol* 2018;**7**:11.
631. Dixon SB, Howell CR, Lu L, Plana JC, Joshi VM, Luepker R V, *et al.* Cardiac biomarkers and association with subsequent cardiomyopathy and mortality among adult survivors of childhood cancer: a report from the St. Jude Lifetime Cohort. *Cancer* 2021;**127**:458–466.
632. Hershman DL, Till C, Shen S, Wright JD, Ramsey SD, Barlow WE, *et al.* Association of cardiovascular risk factors with cardiac events and survival outcomes among patients with breast cancer enrolled in SWOG clinical trials. *J Clin Oncol* 2018;**36**:2710–2717.
633. Nolan MT, Marwick TH, Plana JC, Li Z, Ness KK, Joshi VM, *et al.* Effect of traditional heart failure risk factors on myocardial dysfunction in adult survivors of childhood cancer. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:1202–1203.
634. Cho H, Lee S, Sim SH, Park IH, Lee KS, Kwak MH, *et al.* Cumulative incidence of chemotherapy-induced cardiotoxicity during a 2-year follow-up period in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2020;**182**:333–343.
635. Smarz K, Jaxa-Chamiec T, Chwyczko T, Główczyńska R, Jegier A, Niedoszytko P, *et al.* Cardiopulmonary exercise testing in adult cardiology: expert opinion of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the Polish Cardiac Society. *Kardiol Pol* 2019;**77**:730–756.
636. Scott JM, Zabor EC, Schwitzer E, Koelwyn GJ, Adams SC, Nilsen TS, *et al.* Efficacy of exercise therapy on cardiorespiratory fitness in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2018;**36**:2297–2304.
637. Sasso JP, Eves ND, Christensen JF, Koelwyn GJ, Scott J, Jones LW. A framework for prescription in exercise-oncology research. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015;**6**:115–124.
638. Wallen MP, Hennessy D, Brown S, Evans L, Rawstorn JC, Wong Shee A, *et al.* High-intensity interval training improves cardiorespiratory fitness in cancer patients and survivors: a meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2020;**29**:e13267.
639. Lee K, Tripathy D, Demark-Wahnefried W, Courneya KS, Sami N, Bernstein L, *et al.* Effect of aerobic and resistance exercise intervention on cardiovascular disease risk in women with early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;**5**:710–714.
640. Adams SC, Delorey DS, Davenport MH, Fairey AS, North S, Courneya KS. Effects of high-intensity interval training on fatigue and quality of life in testicular cancer survivors. *Br J Cancer* 2018;**118**:1313–1321.
641. Mijwel S, Jervaeus A, Bolam KA, Norrbom J, Bergh J, Rundqvist H, *et al.* High-intensity exercise during chemotherapy induces beneficial effects 12 months into breast cancer survivorship. *J Cancer Surviv* 2019;**13**:244–256.
642. Marriott CFS, Petrella AFM, Marriott ECS, Boa Sorte Silva NC, Petrella RJ. High-intensity interval training in older adults: a scoping review. *Sport Med - Open* 2021;**7**:49.
643. Barac A, Murtagh G, Carver JR, Chen MH, Freeman AM, Herrmann J, *et al.* Cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:2739–2746.
644. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, *et al.* Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;**370**:2011–2019.
645. Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, Plana JC, Halushka M, Bickford C, *et al.* Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer* 2008;**112**:2500–2508.
646. Kim PY, Irizarry-Caro JA, Ramesh T, Iliescu C, Lopez-Mattei JC. How to diagnose and manage QT prolongation in cancer patients. *JACC CardioOncology* 2021;**3**:145–149.
647. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, *et al.* Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EUROCARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;**15**:35–47.
648. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LCM, Van Den Bos C, Van Der Pal HJH, Heinen RC, *et al.* Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *J Am Med Assoc* 2007;**297**:2705–2715.
649. Armenian SH, Armstrong GT, Aune G, Chow EJ, Ehrhardt MJ, Ky B, *et al.* Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: insights into epidemiology, pathophysiology, and prevention. *J Clin Oncol* 2018;**36**:2135–2144.
650. Fidler MM, Reulen RC, Henson K, Kelly J, Cutter D, Levitt GA, *et al.* Population-based long-term cardiac-specific mortality among 34 489 five-year survivors of childhood cancer in Great Britain. *Circulation* 2017;**135**:951–963.
651. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, Voûte PA. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002;**13**:503–512.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

652. Bates JE, Howell RM, Liu Q, Yasui Y, Mulrooney DA, Dhakal S, *et al.* Therapy-related cardiac risk in childhood cancer survivors: an analysis of the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2019;**37**:1090–1101.
653. van Dalen EC, Mulder RL, Suh E, Ehrhardt MJ, Aune GJ, Bardi E, *et al.* Coronary artery disease surveillance among childhood, adolescent and young adult cancer survivors: a systematic review and recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Eur J Cancer* 2021;**156**:127–137.
654. Leerink JM, van der Pal HJH, Kremer LCM, Feijen EAM, Meregalli PG, Pourier MS, *et al.* Refining the 10-year prediction of left ventricular systolic dysfunction in long-term survivors of childhood cancer. *JACC CardioOncology* 2021;**3**:62–72.
655. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W, *et al.* Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2013;**31**:3673–3680.
656. Armenian SH, Sun CL, Vase T, Ness KK, Blum E, Francisco L, *et al.* Cardiovascular risk factors in hematopoietic cell transplantation survivors: role in development of subsequent cardiovascular disease. *Blood* 2012;**120**:4505–4512.
657. Carpenter K, Scavotto M, McGovern A, Ma C, Kenney LB, Mack JW, *et al.* Early parental knowledge of late effect risks in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2022;**69**:e29473.
658. Herrmann J. From trends to transformation: where cardio-oncology is to make a difference. *Eur Heart J* 2019;**40**:3898–3900.
659. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, Zhou S, Trifiletti DM, Jiang C, *et al.* A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J* 2019;**40**:3889–3897.
660. Stoltzfus KC, Zhang Y, Sturgeon K, Sinoway LI, Trifiletti DM, Chinchilli VM, *et al.* Fatal heart disease among cancer patients. *Nat Commun* 2020;**11**:2011.
661. Banke A, Fosbøl EL, Møller JE, Gislason GH, Andersen M, Bernsdorf M, *et al.* Long-term effect of epirubicin on incidence of heart failure in women with breast cancer: insight from a randomized clinical trial. *Eur J Heart Fail* 2018;**20**:1447–1453.
662. Jacobse JN, Steggink LC, Sonke GS, Schaapveld M, Hummel YM, Steenbruggen TG, *et al.* Myocardial dysfunction in long-term breast cancer survivors treated at ages 40–50 years. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:338–346.
663. Boyne DJ, Mickle AT, Brenner DR, Friedenreich CM, Cheung WY, Tang KL, *et al.* Long-term risk of cardiovascular mortality in lymphoma survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2018;**7**:4801–4813.
664. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005;**6**:557–565.
665. de Vries S, Schaapveld M, Janus CPM, Daniëls LA, Petersen EJ, van der Maazen RWM, *et al.* Long-term cause-specific mortality in Hodgkin lymphoma patients. *J Natl Cancer Inst* 2021;**113**:760–769.
666. Armenian SH, Yang D, Teh JB, Atencio LC, Gonzales A, Wong FL, *et al.* Prediction of cardiovascular disease among hematopoietic cell transplantation survivors. *Blood Adv* 2018;**2**:1756–1764.
667. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, De Azambuja E, Procter M, Suter TM, *et al.* 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): An open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013;**382**:1021–1028.
668. Advani PP, Ballman KV, Dockter TJ, Colon-Otero G, Perez EA. Long-term cardiac safety analysis of NCCTG N9831 (Alliance) adjuvant trastuzumab trial. *J Clin Oncol* 2016;**34**:581–587.
669. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;**25**:3808–3815.
670. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler J, Bogaert J, Davin L, *et al.* Expert Consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;**26**:1013–1032.
671. Tromp J, Boerman LM, Sama IE, Maass SWMC, Maduro JH, Hummel YM, *et al.* Long-term survivors of early breast cancer treated with chemotherapy are characterized by a pro-inflammatory biomarker profile compared to matched controls. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:1239–1246.
672. Cao Z, Xu C, Yang H, Li S, Wang Y. The role of healthy lifestyle in cancer incidence and temporal transitions to cardiometabolic disease. *JACC CardioOncology* 2021;**3**:663–674.
673. Limat S, Daguindau E, Cahn JY, Nerich V, Brion A, Perrin S, *et al.* Incidence and risk-factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pharm Ther* 2014;**39**:168–174.
674. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Wei YT, Grann VR, Jacobson JS. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;**26**:3159–3165.
675. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr, Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;**327**:685–691.
676. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, *et al.* Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;**327**:669–677.
677. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;**357**:1385–1390.
678. Abdel-Qadir H, Tai F, Croxford R, Austin PC, Amir E, Calvillo-Argüelles O, *et al.* Characteristics and outcomes of women developing heart failure after early stage breast cancer chemotherapy: a population-based matched cohort study. *Circ Heart Fail* 2021;**14**:e008110.
679. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, De Azambuja E, Sandri MT, *et al.* Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2012;**23**:vii155–66.
680. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS, Lipshultz SE. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;**45**:55–75.
681. Taylor C, Duane FK, Dodwell D, Gray R, Wang Z, Wang Y, *et al.* Estimating the risks of breast cancer radiotherapy: evidence from modern radiation doses to the lungs and heart and from previous randomized trials. *J Clin Oncol* 2017;**35**:1641–1649.
682. Reed GW, Masri A, Griffin BP, Kapadia SR, Ellis SG, Desai MY. Long-term mortality in patients with radiation-associated coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;**9**:e003483.
683. Liang JJ, Sio TT, Slusser JP, Lennon RJ, Miller RC, Sandhu G, *et al.* Outcomes after percutaneous coronary intervention with stents in patients treated with thoracic external beam radiation for cancer. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;**7**:1412–1420.
684. Cuomo JR, Javaheri SP, Sharma GK, Kapoor D, Berman AE, Weintraub NL. How to prevent and manage radiation-induced coronary artery disease. *Heart* 2018;**104**:1647–1653.
685. Feldman DR, Schaffer WL, Steingart RM. Late cardiovascular toxicity following chemotherapy for germ cell tumors. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw* 2012;**10**:537–544.
686. Sudhakar R. Response to treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population. *Clin Cardiol* 2012;**35**:646.
687. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2013;**368**:574–577.
688. Han X-J, Li J-Q, Khannanova Z, Li Y. Optimal management of coronary artery disease in cancer patients. *Chronic Dis Transl Med* 2019;**5**:221–233.
689. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, *et al.* (2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization). *Kardiol Pol* 2018;**76**:1585–1664.
690. Wu W, Masri A, Popovic ZB, Smedira NG, Lytle BW, Marwick TH, *et al.* Long-term survival of patients with radiation heart disease undergoing cardiac surgery: a cohort study. *Circulation* 2013;**127**:1476–1484.
691. Gujral DM, Lloyd G, Bhattacharyya S. Radiation-induced valvular heart disease. *Heart* 2016;**102**:269–276.
692. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, *et al.* 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;**38**:2739–2791.
693. Lind A, Totzeck M, Mahabadi AA, Jánosi RA, El Gabry M, Ruhparwar A, *et al.* Impact of cancer in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: a single-center study. *JACC CardioOncology* 2020;**2**:735–743.
694. Yazdchi F, Hirji SA, Nohria A, Percy E, Harloff M, Malarczyk A, *et al.* Transcatheter compared with surgical aortic valve replacement in patients with previous chest-directed radiation therapy. *JACC CardioOncology* 2021;**3**:397–407.
695. Guha A, Dey AK, Omer S, Abraham WT, Attizzani G, Jneid H, *et al.* Contemporary trends and outcomes of percutaneous and surgical mitral valve replacement or repair in patients with cancer. *Am J Cardiol* 2020;**125**:1355–1360.
696. Elbadawi A, Albaeni A, Elgendy IY, Ogunbayo GO, Jimenez E, Cornwell L, *et al.* Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with prior mediastinal radiation. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;**13**:2658–2666.
697. Zafar MR, Mustafa SF, Miller TW, Alkhawlani T, Sharma UC. Outcomes after transcatheter aortic valve replacement in cancer survivors with prior chest radiation therapy: a systematic review and meta-analysis. *Cardio-Oncology* 2020;**6**:8.
698. Hadzijusufovic E, Albrecht-Schgoer K, Huber K, Hoermann G, Grebien F, Eisenwort G, *et al.* Nilotinib-induced vasculopathy: identification of vascular endothelial cells as a primary target site. *Leukemia* 2017;**31**:2388–2397.
699. Berger CC, Bokemeyer C, Schneider M, Kuczyk MA, Schmoll HJ. Secondary Raynaud's phenomenon and other late vascular complications following chemotherapy for testicular cancer. *Eur J Cancer* 1995;**31A**:2229–2238.
700. Stelwagen J, Lubberts S, Steggink LC, Steursma G, Kruyt LM, Donkerbroek JW, *et al.* Vascular aging in long-term survivors of testicular cancer more than 20 years

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

after treatment with cisplatin-based chemotherapy. *Br J Cancer* 2020;**123**:1599–1607.
701. Andreassi MG, Piccaluga E, Gargani L, Sabatino L, Borghini A, Faita F, *et al.* Subclinical carotid atherosclerosis and early vascular aging from long-term low-dose ionizing radiation exposure: a genetic, telomere, and vascular ultrasound study in cardiac catheterization laboratory staff. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;**8**:616–627.
702. Carmody BJ, Arora S, Avena R, Curry KM, Simpkins J, Cosby K, *et al.* Accelerated carotid artery disease after high-dose head and neck radiotherapy: is there a role for routine carotid duplex surveillance? *J Vasc Surg* 1999;**30**:1045–1051.
703. Carpenter DJ, Mowery YM, Broadwater G, Rodrigues A, Wisdom AJ, Dorth JA, *et al.* The risk of carotid stenosis in head and neck cancer patients after radiation therapy. *Oral Oncol* 2018;**80**:9–15.
704. Szpakowski N, Desai MY. Radiation-associated pericardial disease. *Curr Cardiol Rep* 2019;**21**:97.
705. Schultz-Hector S, Trott KR. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;**67**:10–18.
706. Ning MS, Tang L, Gomez DR, Xu T, Luo Y, Huo J, *et al.* Incidence and predictors of pericardial effusion after chemoradiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;**99**:70–79.
707. Wei X, Liu HH, Tucker SL, Wang S, Mohan R, Cox JD, *et al.* Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;**70**:707–714.
708. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, *et al.* Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;**76**:S77–S85.
709. Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchié A, Wohlford GF, Mauro AG, Jordan JH, *et al.* Management of acute and recurrent pericarditis: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:76–92.
710. Donnellan E, Phelan D, Mccarthy CP, Collier P, Desai M, Griffin B. Radiation-induced heart disease: a practical guide to diagnosis and management. *Cleve Clin J Med* 2016;**83**:914–922.
711. Crestanello JA, McGregor CGA, Danielson GK, Daly RC, Dearani JA, Orszulak TA, *et al.* Mitral and tricuspid valve repair in patients with previous mediastinal radiation therapy. *Ann Thorac Surg* 2004;**78**:826–831.
712. Heidenreich PA, Kapoor JR. Radiation induced heart disease. *Heart* 2009;**95**:252–258.
713. Walsh D, Nelson KA. Autonomic nervous system dysfunction in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2002;**10**:523–528.
714. Noor B, Akhavan S, Leuchter M, Yang EH, Ajijola OA. Quantitative assessment of cardiovascular autonomic impairment in cancer survivors: a single center case series. *Cardio-Oncology* 2020;**6**:11.
715. Gibson TM, Li Z, Green DM, Armstrong GT, Mulrooney DA, Srivastava DK, *et al.* Blood pressure status in adult survivors of childhood cancer: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;**26**:1705–1713.
716. Friedman DN, Tonorezos ES, Cohen P. Diabetes and metabolic syndrome in survivors of childhood cancer. *Horm Res Paediatr* 2019;**91**:118–127.
717. Pekmezi DW, Demark-Wahnefried W. Updated evidence in support of diet and exercise interventions in cancer survivors. *Acta Oncol (Madr)* 2011;**50**:167–178.
718. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002;**20**:1128–1143.
719. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;**123**:627–635.
720. Meyerhardt JA, Ma J, Courneya KS. Energetics in colorectal and prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;**28**:4066–4073.
721. Wright ME, Chang SC, Schatzkin A, Albanes D, Kipnis V, Mouw T, *et al.* Prospective study of adiposity and weight change in relation to prostate cancer incidence and mortality. *Cancer* 2007;**109**:675–684.
722. Siegel EM, Ulrich CM, Poole EM, Holmes RS, Jacobsen PB, Shibata D. The effects of obesity and obesity-related conditions on colorectal cancer prognosis. *Cancer Control* 2010;**17**:52–57.
723. Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005;**23**:1370–1378.
724. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ, Nelson H, *et al.* Impact of body mass index and weight change after treatment on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: Findings from Cancer and Leukemia Group B 89803. *J Clin Oncol* 2008;**26**:4109–4115.
725. Kroenke CH, Fung TT, Hu FB, Holmes MD. Dietary patterns and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005;**23**:9295–9303.
726. Kwan ML, Weltzien E, Kushi LH, Castillo A, Slattery ML, Caan BJ. Dietary patterns and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;**27**:919–926.
727. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Hu FB, Mayer RJ, *et al.* Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *J Am Med Assoc* 2007;**298**:754–764.
728. Yang J, Li C, Shen Y, Zhou H, Shao Y, Zhu W, *et al.* Impact of statin use on cancer-specific mortality and recurrence: a meta-analysis of 60 observational studies. *Medicine* 2020;**99**:e19596.
729. Kim J, Choi EA, Han YE, Woo Lee J, Seul Kim Y, Kim Y, *et al.* Association between statin use and all-cause mortality in cancer survivors, based on the Korean health insurance service between 2002 and 2015. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;**30**:434–440.
730. Ren QW, Yu SY, Teng THK, Li X, Cheung KS, Wu MZ, *et al.* Statin associated lower cancer risk and related mortality in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2021;**42**:3049–3059.
731. Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, Newton RU. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;**28**:340–347.
732. Speck RM, Courneya KS, Mâsse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* 2010;**4**:87–100.
733. Campia U, Barac A. Exercise and aerobic fitness to reduce cancer-related cardiovascular toxicity. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2016;**18**:44.
734. Jones LW, Liu Q, Armstrong GT, Ness KK, Yasui Y, Devine K, *et al.* Exercise and risk of major cardiovascular events in adult survivors of childhood Hodgkin lymphoma: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2014;**32**:3643–3650.
735. Scott JM, Li N, Liu Q, Yasui Y, Leisenring W, Nathan PC, *et al.* Association of exercise with mortality in adult survivors of childhood cancer. *JAMA Oncol* 2018;**4**:1352–1358.
736. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, *et al.* Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2012;**62**:242–274.
737. CDC. Cancer Data and Statistics | Survival Information from the National Cancer Institute and Centers for Disease Control and Prevention. 2013.
738. Thompson KA, Hildebrandt MAT, Ater JL. Cardiac outcomes with pregnancy after cardiotoxic therapy for childhood cancer. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:594–595.
739. Nolan M, Oikonomou EK, Silversides CK, Hines MR, Thompson KA, Campbell BA, *et al.* Impact of cancer therapy-related cardiac dysfunction on risk of heart failure in pregnancy. *JACC CardioOncology* 2020;**2**:153–162.
740. Chait-Rubinek L, Mariani JA, Goroncy N, Herschtal A, Wheeler GC, Dwyer MK, *et al.* A retrospective evaluation of risk of peripartum cardiac dysfunction in survivors of childhood, adolescent and young adult malignancies. *Cancers (Basel)* 2019;**11**:1046.
741. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, De Bonis M, *et al.* 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;**39**:3165–3241.
742. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, Burton T, Economy K, Mehran R, *et al.* Cardiovascular considerations in caring for pregnant patients: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;**141**:e884–e903.
743. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, eds. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*, 4th ed. 2015. ISBN 978-92-832-2436-5
744. Burke A, Tavora F. The 2015 WHO Classification of tumors of the heart and pericardium. *J Thorac Oncol* 2016;**11**:441–452.
745. Cresti A, Chiavarelli M, Glauber M, Tanganelli P, Scalese M, Cesareo F, *et al.* Incidence rate of primary cardiac tumors: a 14-year population study. *J Cardiovasc Med* 2016;**17**:37–43.
746. Maleszewski JJ, Bois MC, Bois JP, Young PM, Stulak JM, Klarich KW. Neoplasia and the heart: pathological review of effects with clinical and radiological correlation. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:202–227.
747. Tyebally S, Chen S, Bhattacharyya S, Mughrabi S, Hussain Z, Manisty C, *et al.* Cardiac tumors: *JACC CardioOncology* state-of-the-art review. *JACC CardioOncology* 2020;**2**:293–311.
748. Kirkpatrick JN, Wong T, Bednarz JE, Spencer KT, Sugeng L, Ward RP, *et al.* Differential diagnosis of cardiac masses using contrast echocardiographic perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:1412–1419.
749. Thiene G, Rizzo S, Marra MP, Valente M, Basso C. Masses and cardiac tumours: classification and diagnosis. ESC CardioMED, 2018. DOI:10.1093/med/9780198784906.003.0386
750. Zaragosa-Macias E, Chen MA, Gill EA. Real time three-dimensional echocardiography evaluation of intracardiac masses. *Echocardiography* 2012;**29**:207–219.
751. Beroukhim RS, Prakash A, Valsangiacomo Buechel ER, Cava JR, Dorfman AL, Festa P, *et al.* Characterization of cardiac tumors in children by cardiovascular magnetic resonance imaging: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:1044–1054.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

752. Rahbar K, Seifarth H, Schäfers M, Stegger L, Hoffmeier A, Spieker T, *et al.* Differentiation of malignant and benign cardiac tumors using 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2012;**53**:856–863.
753. Kassop D, Donovan MS, Cheezum MK, Nguyen BT, Gambill NB, Blankstein R, *et al.* Cardiac masses on cardiac CT: a review. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2014;**7**:9281.
754. D'Angelo EC, Paolisso P, Vitale G, Foà A, Bergamaschi L, Magnani I, *et al.* Diagnostic accuracy of cardiac computed tomography and 18F-fluorodeoxyglucose with positron emission tomography in cardiac masses. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**: 2400–2411.
755. Butany J, Nair V, Naseemuddin A, Nair GM, Catton C, Yau T. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2005;**6**:219–228.
756. Szmit S, Zagrodzka M, Kurzyna M, Opolski G, Szczylik C. Sunitinib malate, a receptor tyrosine kinase inhibitor, is effective in the treatment of restrictive heart failure due to heart metastases from renal cell carcinoma. *Cardiology* 2009;**114**:67–71.
757. Peccatori FA, Azim JA, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, *et al.* Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;**24**:vi160–70.
758. Cubillo A, Morales S, Goñi E, Matute F, Muñoz JL, Pérez-Díaz D, *et al.* Multidisciplinary consensus on cancer management during pregnancy. *Clin Transl Oncol* 2021;**23**:1054–1066.
759. Silverstein J, Post AL, Chien AJ, Olin R, Tsai KK, Ngo Z, *et al.* Multidisciplinary management of cancer during pregnancy. *JCO Oncol Pract* 2020;**16**:545–557.
760. Amant F, Berveiller P, Boere IA, Cardonick E, Fruscio R, Fumagalli M, *et al.* Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol* 2019;**30**:1601–1612.
761. Dunleavy K, McLintock C. How I treat lymphoma in pregnancy. *Blood* 2020;**136**: 2118–2124.
762. Ducas RA, Elliott JE, Melnyk SF, Premecz S, Dasilva M, Cleverley K, *et al.* Cardiovascular magnetic resonance in pregnancy: insights from the Cardiac Hemodynamic Imaging and Remodeling in Pregnancy (CHIRP) study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;**16**:1.
763. Savu O, Jurcuț R, Giușcă S, Van Mieghem T, Gussi I, Popescu BA, *et al.* Morphological and functional adaptation of the maternal heart during pregnancy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;**5**:289–297.
764. Narayanan M, Elkayam U, Naqvi TZ. Echocardiography in pregnancy: part 2. *Curr Cardiol Rep* 2016;**18**:90.
765. Furenäs E, Eriksson P, Wennerholm UB, Dellborg M. Pregnancy in a healthy population: dynamics of NTproBNP and hs-cTroponin T. *Open Heart* 2020;**7**:e001293.
766. Tanous D, Siu SC, Mason J, Greutmann M, Wald RM, Parker JD, *et al.* B-type natriuretic peptide in pregnant women with heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**: 1247–1253.
767. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ III. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;**143**:697–706.
768. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from England. *BMJ* 2013;**347**:f6099.
769. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol* 2012;**156**:366–373.
770. Hase EA, de Barros VIPVL, Igai AMK, Francisco RPV, Zugaib M. Risk assessment of venous thromboembolism and thromboprophylaxis in pregnant women hospitalized with cancer: preliminary results from a risk score. *Clinics (Sao Paulo)* 2018; **73**:e368.
771. Fox DJ, Khattar RS. Carcinoid heart disease: presentation, diagnosis, and management. *Heart* 2004;**90**:1224–1228.
772. Davar J, Connolly HM, Caplin ME, Pavel M, Zacks J, Bhattacharyya S, *et al.* Diagnosing and managing carcinoid heart disease in patients with neuroendocrine tumors: an expert statement. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:1288–1304.
773. Dobson R, Burgess MI, Pritchard DM, Cuthbertson DJ. The clinical presentation and management of carcinoid heart disease. *Int J Cardiol* 2014;**173**:29–32.
774. Lichtenauer M, Pichler T, Eder S, Mirna M, Magnes T, Wernly B, *et al.* Carcinoid heart disease involving the left heart: a case report and biomarker analysis. *ESC Heart Fail* 2019;**6**:222–227.
775. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, *et al.* Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol* 2017;**18**:525–534.
776. Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, Caplin ME. Carcinoid heart disease. *Circulation* 2007;**116**:2860–2865.
777. Zuetenhorst JM, Korse CM, Bonfrer JMG, Bakker RH, Taal BG. Role of natriuretic peptides in the diagnosis and treatment of patients with carcinoid heart disease. *Br J Cancer* 2004;**90**:2073–2079.
778. Dobson R, Burgess MI, Banks M, Pritchard DM, Vora J, Valle JW, *et al.* The association of a panel of biomarkers with the presence and severity of carcinoid heart disease: a cross-sectional study. *PLoS One* 2013;**8**:e73679.
779. Korse CM, Taal BG, De Groot CA, Bakker RH, Bonfrer JMG. Chromogranin-A and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an excellent pair of biomarkers for diagnostics in patients with neuroendocrine tumor. *J Clin Oncol* 2009;**27**:4293–4299.
780. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, Davar J. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 2008;**102**:938–942.
781. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Öberg K, *et al.* Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 2017;**35**:14–23.
782. Dumoulein M, Verslype C, Van Cutsem E, Meuris B, Herijgers P, Flameng W, *et al.* Carcinoid heart disease: case and literature review. *Acta Cardiol* 2010;**65**:261–264.
783. Nguyen A, Schaff HV, Abel MD, Luis SA, Lahr BD, Halfdanarson TR, *et al.* Improving outcome of valve replacement for carcinoid heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;**158**:99–107.e2.
784. Mabvuure N, Cumberworth A, Hindocha S. In patients with carcinoid syndrome undergoing valve replacement: will a biological valve have acceptable durability? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;**15**:467–471.
785. Connolly HM, Schaff HV, Abel MD, Rubin J, Askew JW, Li Z, *et al.* Early and late outcomes of surgical treatment in carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2015; **66**:2189–2196.
786. Sunjic I, Shin D, Sunjic KM, Popat JV, Tran T, Chae SH, *et al.* Incidence of atrioventricular block after valve replacement in carcinoid heart disease. *Cardiol Res* 2020; **11**:56–60.
787. Kuntze T, Owais T, Secknus MA, Kaemmerer D, Baum R, Girdauskas E. Results of contemporary valve surgery in patients with carcinoid heart disease. *J Heart Valve Dis* 2016;**25**:356–363.
788. Luthra S, Olevano C, Richens T, Tsang GM. Percutaneous transcatheter valve-in-valve pulmonary and tricuspid replacement in carcinoid heart disease. *JACC Case Reports* 2020;**2**:533–536.
789. Zacks JS, Lavine R. Avoiding a repeat sternotomy in recurrent carcinoid heart disease. *JACC Case Reports* 2020;**2**:537–538.
790. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Burke M, Taylor AM, Caplin ME, Davar J. Features of carcinoid heart disease identified by 2- and 3-dimensional echocardiography and cardiac MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;**3**:103–111.
791. Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, Seward JB, Callahan JA, Pitot HC, *et al.* Carcinoid heart disease: clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* 1993;**87**:1188–1196.
792. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood* 2020; **136**:2620–2627.
793. Witteles RM, Liedtke M. AL amyloidosis for the cardiologist and oncologist: epidemiology, diagnosis, and management. *JACC CardioOncology* 2019;**1**:117–130.
794. Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood* 2013;**121**:5124–5130.
795. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation* 2017;**135**:1357–1377.
796. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Systemic Light Chain Amyloidosis Version 1. *Natl Compr Cancer Netw* 2021. https://www.nccn.org/.
797. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, *et al.* Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012;**30**:989–995.
798. Zhang KW, Miao J, Mitchell JD, Alvarez-Cardona J, Tomasek K, Su YR, *et al.* Plasma hepatocyte growth factor for diagnosis and prognosis in light chain and transthyretin cardiac amyloidosis. *JACC CardioOncology* 2020;**2**:56–66.
799. Mohan M, Buros A, Mathur P, Gokden N, Singh M, Susanibar S, *et al.* Clinical characteristics and prognostic factors in multiple myeloma patients with light chain deposition disease. *Am J Hematol* 2017;**92**:739–745.
800. Grogan M, DIspenzieri A, Gertz MA. Light-chain cardiac amyloidosis: strategies to promote early diagnosis and cardiac response. *Heart* 2017;**103**:1065–1072.
801. Jurcuț R, Onciul S, Adam R, Stan C, Coriu D, Rapezzi C, *et al.* Multimodality imaging in cardiac amyloidosis: a primer for cardiologists. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;**21**:833–844.
802. Lee Chuy K, Drill E, Yang JC, Landau H, Hassoun H, Nahhas O, *et al.* Incremental value of global longitudinal strain for predicting survival in patients with advanced AL amyloidosis. *JACC CardioOncology* 2020;**2**:223–231.
803. Brownrigg J, Lorenzini M, Lumley M, Elliott P. Diagnostic performance of imaging investigations in detecting and differentiating cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2019;**6**:1041–1051.
804. Baggiano A, Boldrini M, Martinez-Naharro A, Kotecha T, Petrie A, Rezk T, *et al.* Noncontrast magnetic resonance for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:69–80.
805. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, Seldin D, Sanchorawala V, Landau H, *et al.* Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia* 2012;**26**:2317–2325.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023

806. Eckhert E, Witteles R, Kaufman G, Lafayette R, Arai S, Schrier S, *et al.* Grading cardiac response in AL amyloidosis: implications for relapse and survival. *Br J Haematol* 2019;**186**:144–146.
807. Vaxman I, Gertz M. Recent advances in the diagnosis, risk stratification, and management of systemic light-chain amyloidosis. *Acta Haematol* 2019;**141**:93–106.
808. Giancaterino S, Urey MA, Darden D, Hsu JC. Management of arrhythmias in cardiac amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;**6**:351–361.
809. El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, Ammash NM, White RD, Hodge DO, *et al.* Direct current cardioversion of atrial arrhythmias in adults with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:589–597.
810. Tahir UA, Doros G, Kim JS, Connors LH, Seldin DC, Sam F. Predictors of mortality in light chain cardiac amyloidosis with heart failure. *Sci Rep* 2019;**9**:8552.
811. Khanna S, Lo P, Cho K, Subbiah R. Ventricular arrhythmias in cardiac amyloidosis: a review of current literature. *Clin Med Insights Cardiol* 2020;**14**:1179546820963055.
812. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, Zamagni E, Cibeira MT, Kwok F, *et al.* Bortezomib, melphalan, and dexamethasone for light-chain amyloidosis. *J Clin Oncol* 2020;**38**: 3252–3260.
813. Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, Zonder J, Minnema MC, Wechalekar AD, *et al.* Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood* 2020;**136**:71–80.
814. Huang X, Ren G, Chen W, Guo J, Zhao L, Zeng C, *et al.* The role of induction therapy before autologous stem cell transplantation in low disease burden AL amyloidosis patients. *Amyloid* 2021;28:75–83.
815. Barrett CD, Dobos K, Liedtke M, Tuzovic M, Haddad F, Kobayashi Y, *et al.* A changing landscape of mortality for systemic light chain amyloidosis. *JACC Heart Fail* 2019;**7**:958–966.
816. Zhang KW, Stockerl-Goldstein KE, Lenihan DJ. Emerging therapeutics for the treatment of light chain and transthyretin amyloidosis. *JACC Basic Transl Sci* 2019; **4**:438–448.
817. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, *et al.* Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;**385**:46–58.
818. Wechalekar AD, Whelan C. Encouraging impact of doxycycline on early mortality in cardiac light chain (AL) amyloidosis. *Blood Cancer J* 2017;**7**:e546.
819. Shen K, Fu W, Wu Y, Dong Y, Huang Z, Wei Y, *et al.* Doxycycline combined with bortezomib–cyclophosphamide–dexamethasone chemotherapy for newly diagnosed cardiac light-chain amyloidosis: a multicenter randomized controlled trial. *Circulation* 2021;145:8–17.
820. Salinaro F, Meier-Ewert HK, Miller EJ, Pandey S, Sanchorawala V, Berk JL, *et al.* Longitudinal systolic strain, cardiac function improvement, and survival following treatment of light-chain (AL) cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:1057–1064.
821. Palladini G, Foli A, Milani P, Russo P, Albertini R, Lavatelli F, *et al.* Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure. *Am J Hematol* 2012;**87**: 465–471.
822. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, *et al.* Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004;**22**:3751–3757.
823. Zaremba T, Jakobsen AR, SØgaard M, ThØgersen AM, Johansen MB, Madsen LæB, *et al.* Risk of device malfunction in cancer patients with implantable cardiac device undergoing radiotherapy: a population-based cohort study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;**38**:343–356.
824. Miften M, Mihailidis D, Kry SF, Reft C, Esquivel C, Farr J, *et al.* Management of radio-therapy patients with implanted cardiac pacemakers and defibrillators: a report of the AAPM TG-203. *Med Phys* 2019;**46**:e757–e788.
825. Hurkmans CW, Knegjens JL, Oei BS, Maas AJJ, Uiterwaal GJ, van der Borden AJ, *et al.* Management of radiation oncology patients with a pacemaker or ICD: a new comprehensive practical guideline in The Țările de Jos. *Radiat Oncol* 2012;**7**: 198.
826. Indik JH, Gimbel JR, Abe H, Alkmim-Teixeira R, Birgersdotter-Green U, Clarke GD, *et al.* 2017 HRS expert consensus statement on magnetic resonance imaging and radiation exposure in patients with cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2017;**14**:e97–e153.
827. Zaremba T, Jakobsen AR, Søgaard M, Thøgersen AM, Riahi S. Radiotherapy in patients with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: a literature review. *Europace* 2016;**18**:479–491.
828. Grant JD, Jensen GL, Tang C, Pollard JM, Kry SF, Krishnan S, *et al.* Radiotherapy-induced malfunction in contemporary cardiovascular implantable electronic devices: clinical incidence and predictors. *JAMA Oncol* 2015;**1**:624–632.
829. Zecchin M, Severgnini M, Fiorentino A, Malavasi VL, Menegotti L, Alongi F, *et al.* Management of patients with cardiac implantable electronic devices (CIED) undergoing radiotherapy: a consensus document from Associazione Italiana Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC), Associazione Italiana Radioterapia Oncologica (AIRO), Associazione Italiana Fisica Medica (AIFM). *Int J Cardiol* 2018;**255**:175–183.
830. Gomez DR, Poenisch F, Pinnix CC, Sheu T, Chang JY, Memon N, *et al.* Malfunctions of implantable cardiac devices in patients receiving proton beam therapy: incidence and predictors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;**87**:570–575.
831. Sharifzadehgan A, Laurans M, Thuillot M, Huertas A, Baudinaud P, Narayanan K, *et al.* Radiotherapy in patients with a cardiac implantable electronic device. *Am J Cardiol* 2020;**128**:196–201.
832. Stienen JJC, Ottevanger PB, Wennekes L, Dekker HM, van der Maazen RWM, Mandigers CMPW, *et al.* Development and evaluation of an educational E-tool to help patients with non-Hodgkin's lymphoma manage their personal care pathway. *JMIR Res Protoc* 2015;**4**:e6.
833. Murphy P, Levine A, Lerma T, Young S, Hwang J, Goldsby R. A portable survivorship care plan: a tool that helps educate and improve knowledge in childhood cancer survivors. *Support Care Cancer* 2021;**29**:169–177.
834. Asteggiano R, Aboyans V, Lee G, Salinger S, Richter D. Cardiology care delivered to cancer patients. *Eur Heart J* 2020;**41**:205–206.
835. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, Baigent C, Erlinge D, James S, *et al.* European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quan-tification of cardiovascular care and outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;**8**:4–13.
836. Minchin M, Roland M, Richardson J, Rowark S, Guthrie B. Quality of care in the United Kingdom after removal of financial incentives. *N Engl J Med* 2018;**379**: 948–957.
837. Song Z, Ji Y, Safran DG, Chernew ME. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. *N Engl J Med* 2019;**381**:252–263.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995 by guest on 01 August 2023